

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-222428

(43)Date of publication of application : 17.08.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/165
A61K 31/00
A61K 31/00
A61K 31/00
A61K 31/18
A61K 31/34
A61K 31/38
A61K 31/40
A61K 31/44
A61K 31/445
// C07C323/40
C07C327/30

(21)Application number : 10-296593

(71)Applicant : JAPAN TOBACCO INC

(22)Date of filing : 19.10.1998

(72)Inventor : SHINKAI HISASHI

MAEDA KIMIYA

OKAMOTO HIROSHI

(30)Priority

Priority number : 09 44836
09165085

Priority date : 12.02.1997
05.06.1997

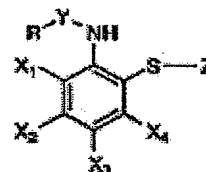
Priority country : JP
JP

(54) CETP ACTIVITY INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject CETP activity inhibitor that can increase high density lipoprotein and simultaneously lower intermediate density lipoprotein and is useful for prophylaxis and therapy of arteriosclerosis and hyperlipemia by using a specific compound.

SOLUTION: The compound represented by the formula (R is a straight-chain or branched chain 1-10C alkyl, a straight-chain or branched chain 2-10C alkenyl, a halogenated 1-4C lower alkyl or the like; X1-X4 are each H, a 1-4C lower alkyl or the like; Y is -CO-, -SO2-; Z is H, a mercapto-protecting group such as a group for forming dimerized disulfides) or



its prodrug, salt, hydrate or solvate, typically bis-[2-(pivaloylamino)phenyl]disulfide, is used as an active ingredient to prepare an activity inhibitor of cholesterol ester-transferring protein. The inhibitor can be orally or parenterally given and the daily dose is 1-1,000 mg, preferably 50-800 mg/adult in the case of oral administration.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-222428

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月17日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/165

31/00

31/18

識別記号

6 0 2

6 0 3

6 0 9

6 4 3

F I

A 6 1 K 31/165

31/00

31/18

6 0 2

6 0 3 L

6 0 9 G

6 4 3 D

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-296593
 (62) 分割の表示 特願平10-26688の分割
 (22) 出願日 平成10年(1998) 1月23日

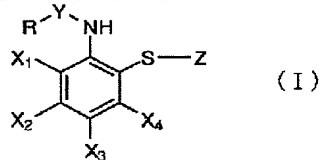
(31) 優先権主張番号 特願平9-44836
 (32) 優先日 平 9 (1997) 2月12日
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)
 (31) 優先権主張番号 特願平9-165085
 (32) 優先日 平 9 (1997) 6月5日
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000004569
 日本たばこ産業株式会社
 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
 (72) 発明者 新海 久
 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
 (72) 発明者 前田 公也
 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
 (72) 発明者 岡本 浩史
 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
 (74) 代理人 弁理士 大東 輝雄

(54) 【発明の名称】 C E T P 活性阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 一般式 (I)



(式中、Rは直鎖又は分枝状のアルキル基；直鎖又は分枝状のアルケニル基；低級ハロアルキル基；置換されていてもよいシクロアルキル基などであり、X₁、X₂、X₃、X₄は同一又は異なってもよく、水素原子；ハロゲン原子；低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級アルコキシ基などであり、Yは-C O-又は-S O₂-であり、Zは水素原子又はメルカプト保護基である) で表わされる化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるC E T P 活性阻害剤。

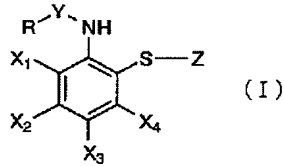
【効果】 上記の化合物は、C E T P の活性を選択的に阻害することにより、H D L を増加させると同時にL D

Lを低下させることのできる新しいタイプの動脈硬化若しくは高脂血症の予防又は治療薬として有用性が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



〔式中、Rは直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₅₋₈ シクロアルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基（ここで、これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基又はシクロアルキルアルキル基は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₅₋₈ シクロアルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基；アリール基；アミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；オキシ基；アラルキル基；及びアリールアルケニル基より選ばれる基により置換されていてもよい）；アリール基；アラルキル基；又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基（ここで、これらアリール基、アラルキル基又は複素環基は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；ハロゲン原子；ニトロ基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよい）アミノ基；水酸基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；アシル基；及びオキシ基より選ばれる基により置換されていてもよい）であり、X₁、X₂、X₃、X₄は同一又は異なってもよく、水素原子；ハロゲン原子；C₁₋₄ 低級アルキル基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基；又はアリール基であり、Yは-CO-；又は-SO₂-であり、Zは水素原子；又は二量体であるジスルフィド体を形成する基、C₁₋₄ 低級アルコキシメチル基、C₁₋₄ 低級アルキルチオメチル基、アラルキルオキシメチル基、アラルキルチオメチル基、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシメチル基、C₅₋₈ シクロアルケニルオキシメチル基、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルコキシメチル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアリールオキシメチル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアリールチオメチル基、アシル基、アシルオキシ基、アミノカルボニルオキシメチル基、チオカルボニル基又はチオ基から選ばれるメルカプト保護基である〕で表される化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるCETP活性阻害剤。

【請求項 2】 Rが直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；フッ素原

子、塩素原子及び臭素原子から選ばれる1乃至3個のハロゲン原子で置換されたハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₅₋₈ シクロアルケニル基又はC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基、直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基、

C₃₋₁₀ シクロアルキル基、

C₅₋₈ シクロアルケニル基、

C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基、

フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基、

オキシ基又はフェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアラルキル基

下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基、アラルキル基又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基；直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基、直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基、

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、

ニトロ基又はフッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基であり、Zが水素原子；下記群から選ばれるメルカプト保護基；二量体であるジスルフィド体を形成する基、

C₁₋₄ 低級アルコキシメチル基、

C₁₋₄ 低級アルキルチオメチル基、

フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアラルキルオキシメチル基、

フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアラルキルチオメチル基、

C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシメチル基、

C₅₋₈ シクロアルケニルオキシメチル基、

C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルコキシメチル基、

フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアリールオキシメチル基、

フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアリールチオメチル基、

アシル基、

アシルオキシ基、

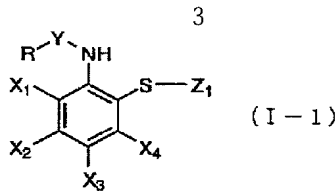
アミノカルボニルオキシメチル基、

チオカルボニル基、

チオ基である請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるCETP活性阻害剤。

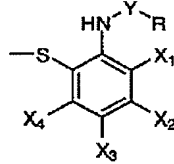
【請求項 3】 一般式 (I-1)

【化 2】



{式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄及びYはそれぞれ請求項2と同じであり、Z₁は水素原子；一般式

【化3】



(式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄及びYはそれぞれ前記のとおりである)；-Y₁R₁ [ここで、Y₁は-CO-；又は-C-S-であり、R₁は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基(ここで、このアルキル基はC₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキル基、アシル基又は水酸基で置換されていてもよいアミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；カルバモイル基；水酸基；ハロゲン原子；アシルオキシ基；カルボキシ基；アシル基；及びC₁₋₁₀ アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよいアリールオキシ基から選ばれる基により置換されていてもよい)；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；アミノ基；ウレイド基(ここで、これらアミノ基又はウレイド基はC₁₋₄ 低級アルキル基；水酸基；アシル基；及びC₁₋₄ 低級アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基から選ばれる基により置換されていてもよい)；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基(ここで、これらシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₅₋₈ シクロアルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基；アリール基；アミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；オキシ基；アラルキル基；及びアリールアルケニル基より選ばれる基により置換されていてもよい)；アリール基；アラルキル基；アリールアルケニル基；アリールチオ基；窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基；又は5乃至6員のヘテロアリールアルキル基(ここで、これらアリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリールチオ基、複素環基又はヘテロアリール基は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；ハロゲン原子；ニトロ基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；アシル基；及び

オキシ基より選ばれる基により置換されていてもよい)である]；又は

-S-R₂

[ここで、R₂はC₁₋₄ 低級アルキル基(ここで、この低級アルキル基はC₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；カルバモイル基；水酸基；カルボキシ基；アシル基；及び複素環基から選ばれる基により置換されていてもよい)；又はアリール基(ここで、このアリール基はC₁₋₄ 低級アルキル基；フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子；ニトロ基；水酸基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；アシル基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基より選ばれる基により置換されていてもよい)である]である}で表される請求項2記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるCETP活性阻害剤。

【請求項4】 R₁が下記から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されていてもよい直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、

C₁₋₄ 低級アルコキシ基、

C₁₋₄ 低級アルキル基、アシル基又は水酸基で置換されていてもよいアミノ基、

C₁₋₄ 低級アルキルチオ基、

カルバモイル基、

30 水酸基、

アシル基、

アシル基を有するアシルオキシ基、

カルボキシ基、

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子で置換されていてもよいアリールオキシ基

C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；下記から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基又はウレイド基；C₁₋₄ 低級アルキル基、

水酸基、

40 アシル基、

C₁₋₄ 低級アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基

下記から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキル基又はC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基、

C₃₋₁₀ シクロアルキル基、

C₅₋₈ シクロアルケニル基、

アリール基、

アミノ基、

50 C₁₋₄ 低級アルキル基を有するC₁₋₄ 低級アルキルアミノ

基、

アシル基を有するアシルアミノ基

下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はアリールチオ基； C_{1-10} アルキル基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、

ニトロ基、

水酸基、

C_{1-4} 低級アルコキシ基、

C_{1-4} 低級アルキルチオ基、

アシル基

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基、

C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基

下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 員の複素環基、5 乃至 6 員のヘテロアリールアルキル基；直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、

アシル基、

オキソ基

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基であり、 R_2 が下記から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキル基； C_{1-4} 低級アルコキシ基、

C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基、

C_{1-4} 低級アルキルチオ基、

カルバモイル基、

水酸基、

カルボキシ基、

アシル基、

窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 員の複素環基

下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基； C_{1-4} 低級アルキル基、

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、

ニトロ基、

水酸基、

C_{1-4} 低級アルコキシ基、

C_{1-4} 低級アルキルチオ基、

アシル基

C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基、

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲ

ン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基である請求項 3 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる C E T P 活性阻害剤。

【請求項 5】 ビスー〔2-（ピバロイルアミノ）フェニル〕ジスルフィド；ビスー〔2-（2-プロピルペンタノイルアミノ）フェニル〕ジスルフィド；ビスー〔2-（1-メチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕ジスルフィド；ビスー〔2-（1-イソペンチルシクロペンタンカルボニルアミノ）フェニル〕ジスルフィド；ビスー〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕ジスルフィド；N-（2-メルカプトフェニル）-2, 2-ジメチルプロピオンアミド；N-（2-メルカプトフェニル）-1-イソペンチルシクロヘキサニルアミド；N-（2-メルカプトフェニル）-1-メチルシクロヘキサニルアミド；N-（2-メルカプトフェニル）-1-イソペンチルシクロペンタンカルボキسامイド；N-（2-メルカプトフェニル）-1-イソペンチルシクロヘキサニルアミド；N-（4, 5-ジクロロ-2-メルカプトフェニル）-1-イソペンチルシクロヘキサニルアミド；N-（4, 5-ジクロロ-2-メルカプトフェニル）-1-イソペンチルシクロペンタンカルボキسامイド；N-（2-メルカプト-5-メチルフェニル）-1-イソペンチルシクロヘキサニルアミド；N-（2-メルカプト-4-メチルフェニル）-1-イソペンチルシクロヘキサニルアミド；チオ酢酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-〔2-（1-メチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；フェニルチオ酢酸 S-〔2-（ピバロイルアミノ）フェニル〕エステル；2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；2-アセチルアミノ-3-フェニルチオプロピオン酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；3-ピリジンチオカルボン酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；クロロチオ酢酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；メトキシチオ酢酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；チオプロピオン酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；フェノキシチオ酢酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；2-メチルチオプロピオン酸 S-〔2-（1-イソペンチルシクロヘキサニルアミノ）フェニル〕エステル；4-クロロフェノキシチオ酢酸 S-

50

シクロブタンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)-4-ニトロフェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4-シアノ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4-クロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[5-クロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4-フルオロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4, 5-ジフルオロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[5-フルオロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; ビス-[4, 5-ジクロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] ジスルフィド; 2-テトラヒドロフリルメチル 2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル ジスルフィド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-エチルシクロヘキサンカルボキサミド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-ブチルシクロヘキサンカルボキサミド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-イソブチルシクロヘキサンカルボキサミド; シクロヘキサントリオールカルボン酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; チオ安息香酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 5-カルボキシチオペンタン酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; チオ酢酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)-4-メチルフェニル] エステル; ビス-[2-[1-(2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] ジスルフィド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-(2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボキサミド; 2-メチルチオプロピオン酸 S-[2-[1-(2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 2-メチルチオプロピオン酸 S-[2-(1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 1-アセチルペリジン-4-チオールカルボン酸 S-[2-[1-(2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; チオ酢酸 S-[2-[1-(2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル]

ル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; メトキシチオ酢酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 2-ヒドロキシ-2-メチルチオプロピオン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 4-クロロフェノキシチオ酢酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 4-クロロフェノキシチオ酢酸 S- [2- (1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 1-アセチルピペリジン-4-チオカルボン酸 S- [2- (1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステルからなる群より選ばれる請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるCETP活性阻害剤。

【請求項6】 請求項1乃至5記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる高脂血症予防又は治療薬。

【請求項7】 請求項1乃至5記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる動脈硬化予防又は治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビス-(2-アミノフェニル) ジスルフィド構造又は2-アミノフェニルチオ構造を有する化合物を有効成分とする新規なCETP活性阻害剤、特に動脈硬化又は高脂血症の治療薬又は予防薬に関する。本発明はまた、ビス-(2-アミノフェニル) ジスルフィド構造又は2-アミノフェニルチオ構造を有する化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物に関する。

【0002】

【従来の技術】 以前より、動脈硬化性疾患と血清リポ蛋白との関係については、多くの疫学的調査の結果からある種の関係が存在すると考えられている。例えば、Badimonら(J. Clin. Invest., 85, 1234-1241 (1990))により、HDL(高比重リポ蛋白)とVHDL(超高比重リポ蛋白)を含む分画をコレステロール負荷ウサギに静注したところ、動脈硬化巣の進展防止のみならず退縮も観察されたとの報告がなされており、動脈硬化性疾患と血清リポ蛋白との関係において、HDL及びVHDLは抗動脈硬化作用を有するものと考えられている。

【0003】 また近年、血中リポ蛋白間の脂質を転送す

る蛋白、即ち、CETP(コレステロールエステル転送蛋白)の存在が明らかとなった。CETPは、1965年にNichols&Smith(J. Lipid Res., 6, 206, 1965)により初めてその存在が指摘され、その後1987年にDrayna等によりcDNAクローニングされた。その分子量は糖蛋白として74,000Da、糖鎖を完全に切断すると約58,000Daである。また、そのcDNAは、1656残基からなり、17個のシグナルペプチドに続いた476個のアミノ酸をコードしているが、そのうち約44%が疎水性のアミノ酸であるため、極めて疎水性が高く、また酸化により失活しやすい。また、CETPは肝臓、脾臓、副腎、脂肪組織、小腸、腎臓、骨格筋、心筋等の臓器で合成され、細胞種としては、ヒト単球由来マクロファージ、Bリンパ球、脂肪細胞、小腸上皮細胞、CaC2細胞、肝細胞(その例としてヒト肝癌細胞由来株HepG2細胞)等の細胞で合成されることが確認されている。上記組織以外に脳脊髄液や精液中にも存在し、またヒトのニューロblastomaやニューロgloma細胞の培養液、ヒツジの脈絡叢等でもその存在が確認されている。

【0004】 CETPは生体内において全てのリポ蛋白の代謝に関与すると共に、コレステロール逆転送系に大きな役割を持つことも明らかとなっている。即ち、コレステロールの末梢細胞への蓄積を防御し、動脈硬化を防御する機構として注目を浴びるようになった。事実、このコレステロール逆転送系において重要な役割をなすHDLに関し、血中のHDLのCE(コレステロールエステル)の減少は冠動脈疾患の危険因子の一つであることが多数の疫学的調査によって示されている。また、CETP活性が動物種により異なり、活性の低い動物では、コレステロール負荷による動脈硬化が惹起されにくく、逆に活性の高い動物では容易に誘発されることが、CETP欠損の場合には高HDL血症兼低LDL(低比重リポ蛋白)血症を惹起し、動脈硬化になりにくい状態となることが明らかとなり、血中HDLの重要性と共に、HDL中のCEの血中LDLへの転送を媒介するCETPの重要性が認識されるようになった。

【0005】 ところで、肝臓で合成され分泌された遊離型コレステロール(FC)は、超低比重リポ蛋白(VLDL)に取り込まれる。次いで、VLDLが血中でリポ蛋白リパーゼ(LPL)及び肝性トリグリセリドリパーゼ(HTGL)の作用により、中間比重リポ蛋白(IDL)を経た後、LDLへと代謝される。LDLは、LDL受容体を介して末梢細胞へと取り込まれ細胞にFCが供給される。このような肝臓から末梢細胞への流れとは逆に、コレステロール逆転送系と呼ばれる末梢細胞から肝臓へ向かうコレステロールの流れが存在する。即ち末梢組織に蓄積したFCがHDLによって引き抜かれ、更にLCAT(レシチン:コレステロールアシルトランス

フェラーゼ)の作用によってHDL上でエステル化されてCEが形成され、HDLの疎水性の中核部分に移行し、HDLは球状のHDL粒子へと成熟する。HDL中のCEは、血中に存在するCETPによってVLDLやIDL、LDL等のアポB含有リポ蛋白へ転送され、これと交換にTGが1:1のモル比でHDLへと転送される。アポB含有リポ蛋白へと転送されたCEは、肝臓のLDL受容体を介して肝臓に取り込まれることにより、間接的にコレステロールが肝臓に転送されることになる。また、HDLはマクロファージ等から分泌されるアポ蛋白Eを取り込んでCEに富むアポ蛋白E含有HDLとなり、これがLDL受容体やレムナント受容体を介して直接肝臓に取り込まれる機構も存在する。また、HDL粒子が肝臓に取り込まれずにHDL中のCEのみが選択的に肝細胞に取り込まれる経路も存在する。更に、肝臓のいわゆるHDL受容体を介してHDL粒子が肝細胞に取り込まれる経路もある。

【0006】即ち、CETP活性の増加した状態においては、HDLからのCE転送が増加するために、HDL中のCEは減少し、VLDL、IDL及びLDL中のCEは増加することになる。そして、IDL、LDLの肝臓への取り込みが増加するとLDLレセプターに対してダウンレギュレーションがかかり、血中のLDLが増加する。これに対して、CETPの欠損状態においては、HDLがLCATの助けを借りて末梢細胞からコレステロールを抜き取り、次第に大きさをましていってアポEを獲得する。そして、アポEリッチとなったHDLは肝臓のLDLレセプターを介して肝臓に取り込まれ異化される。しかし、ヒトではこの機構は十分働いていないので、血中に大型のHDLが停滞することになる。その結果、肝臓のコレステロールプールは縮小して、LDLレセプターに対してアップレギュレーションがかかるので、LDLは減少する。従って、CETPを選択的に阻害することにより、動脈硬化を促進するIDL、VLDL及びLDLを低下させ、抑制的に作用するHDLを増加させることができ、今までにない動脈硬化若しくは高脂血症の予防又は治療薬を提供することが期待できる。

【0007】最近に至り、このようなCETPの活性を阻害することを目的とした化合物についての報告がなされている。例えば、Biochemical and Biophysical Research Communications 223, 42-47 (1996)には、システイン残基を修飾することによってCETPを不活性化化する化合物として、ジチオジピリジン誘導体及び置換ジチオジベンゼン誘導体等が開示されている。しかしながら、同文献には本発明化合物のごとき、ビスー(2-アミノフェニル)ジスルフィド構造又は2-アミノフェニルチオ構造を有する化合物の記載は勿論、それを示唆するような記載も見当たらない。

【0008】また、WO95/06626号公報には、

CETP活性阻害剤として、Wiedendiol-A及びWiedendiol-Bが開示されている。しかしながら、同公報には、本発明化合物を示唆するような記載は見当たらない。

【0009】更に、動脈硬化防止作用を有する化合物として、特公昭45-11132号公報、特公昭45-2892号公報、特公昭45-2891号公報、特公昭45-2731号公報及び特公昭45-2730号公報には、 α -イソステアロイルアミノチオフェノール等の高級脂肪酸で置換されたメルカプトアニリド類が開示されている。しかしながら、これら公報には動脈硬化防止作用を有するとの記載のみで、それを裏付ける試験例の記載がないばかりか、CETP活性阻害を有する旨の記載もない。また、本願発明化合物を示唆するような記載も見当たらない。

【0010】一方、本願発明化合物のごとき、ビスー(2-アミノフェニル)ジスルフィド構造又は2-アミノフェニルチオ構造を有する化合物についても数々報告されている。例えば、WO96/09406号公報には、2-アセチルアミノフェニルジスルフィド等のジスルフィド化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物は、レトロウイルス、即ちHIV-1に有用な化合物であり、CETP活性阻害としての有用性の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0011】特開平8-253454号公報には、2,2'-ージ(ピリミジルアミノ)ージフェニルジスルフィド等のジフェニルジスルフィド化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物は、IL-1 β 産生抑制作用及びTNF α 遊離抑制作用を有する化合物であり、CETP活性阻害としての有用性の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0012】特開平2-155937号公報には、2,2'-アセチルアミノジフェニルジスルフィド等のビスー(アシルアミノフェニル)ジスルフィド化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物は、カーボンブラック充填加硫ゴムの製造方法に関するものであり、CETP活性阻害としての有用性の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。また、同公報の特許請求の範囲には、R⁹、R¹⁰としてC₅~C₁₂シクロアルキル及びシクロアルケニルが定義され、その具体例としてシクロヘキシル及びシクロヘキセニルが記載されているが、同公報明細書中にその使用を裏付ける実施例及びその一般的製造方法の記載はない。

【0013】特開平2-501772号公報には、 α -ピバロイルアミノフェニルジスルフィド等のアシルアミノフェニルジスルフィド誘導体がピラゾロン写真カプラー製造の中間体として開示されている。しかしながら、同公報発明は写真要素に関するものであり、本願発明を示唆するものではない。また、同公報明細書中にカプラーのカプリングーオフ基の例として、2-シクロヘキサ

ンカルボニルアミノフェニルチオ基が記載されているが、その使用を裏付ける実施例の記載はない。

【0014】特開平 8 - 1 7 1 1 6 7 号公報には、2 - アセチルアミノチオフェノール等のチオフェノール誘導体又はジスルフィド誘導体が開示されている。しかしながら、同公報発明はハロゲン化銀乳剤に関するものであり、本願発明を示唆するものではない。

【0015】特開平 4 - 2 3 3 9 0 8 号公報には、ビス(2 - アセトアミドフェニル)ジスルフィド等のジスルフィド誘導体が開示されている。しかしながら、同公報化合物は連鎖移動剤として開示されているものであり、本願発明を示唆するものではない。また、X、Y における R₃ の具体例としてシクロヘキシル基が開示されているが、その使用を裏付ける実施例及び一般的製造方法の記載はない。

【0016】特開昭 6 3 - 1 5 7 1 5 0 号公報には、o - ピバルアミドフェニルジスルフィド等のアミドフェニルジスルフィド誘導体が安定化剤化合物として開示されている。しかしながら、同公報発明は写真要素に関するものであり、本願発明を示唆するものではない。また、同公報の特許請求の範囲に安定化剤化合物の置換基 V 又は Y における R として、シクロアルキル基が定義されているが、その使用を裏付ける実施例及び一般的製法の記載はない。

【0017】更に、特開平 8 - 5 9 9 0 0 号公報、特開平 7 - 2 5 8 4 7 2 号公報、特開平 7 - 2 2 4 0 2 8 号公報、特開平 7 - 4 9 5 5 4 号公報、特開平 6 - 1 9 0 3 7 号公報、特開平 6 - 1 9 0 2 4 号公報、特開平 3 - 2 2 6 7 5 0 号公報、特開平 2 - 2 8 4 1 4 6 号公報、特開平 2 - 2 3 3 3 8 号公報、特開平 1 - 3 2 1 4 3 2 号公報、特開平 1 - 2 7 8 5 4 3 号公報及び特昭 4 7 - 3 5 7 7 8 6 号公報にも、ビス - (アミドフェニル)ジスルフィド誘導体が開示されているが、いずれも C E T P 阻害活性としての有用性の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0018】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、前記のごとく C E T P の活性を選択的に阻害する化合物を提供すべく鋭意検討した結果、今までにない作用機序、即ち H D L を増加させると同時に L D L を低下させることのできる新規な動脈硬化若しくは高脂血症の予防又は治療薬として有用な化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

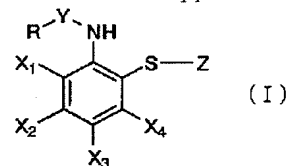
【0019】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、下記(1)乃至(7)に示す C E T P 活性阻害作用を有する化合物及び医薬に関する。

【0020】(1)一般式(I)

【0021】

【化4】



【0022】〔式中、Rは直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₅₋₈ シクロアルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基（ここで、これらシクロアルキル基、シクロアルケニル基又はシクロアルキルアルキル基は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₅₋₈ シクロアルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基；アリール基；アミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；オキシ基；アラルキル基；及びアリールアルケニル基より選ばれる基により置換されていてもよい）；アリール基；アラルキル基；又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する5乃至6員の複素環基（ここで、これらアリール基、アラルキル基又は複素環基は直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；ハロゲン原子；ニトロ基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；アシル基；及びオキシ基より選ばれる基により置換されていてもよい）であり、X₁、X₂、X₃、X₄は同一又は異なってもよく、水素原子；ハロゲン原子；C₁₋₄ 低級アルキル基；ハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アシル基；又はアリール基であり、Yは-CO-；又は-SO₂-であり、Zは水素原子；又は二量体であるジスルフィド体を形成する基、C₁₋₄ 低級アルコキシメチル基、C₁₋₄ 低級アルキルチオメチル基、アラルキルオキシメチル基、アラルキルチオメチル基、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシメチル基、C₅₋₈ シクロアルケニルオキシメチル基、C₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルコキシメチル基、アリールオキシメチル基、アリールチオメチル基、アシル基、アシルオキシ基、アミノカルボニルオキシメチル基、チオカルボニル基又はチオ基から選ばれるメルカプト保護基である〕で表される化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなるC E T P 活性阻害剤。

【0023】(2) Rが直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；フッ素原子、塩素原子及び臭素原子から選ばれる1乃至3個のハロゲン原子で置換されたハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；下記から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されて

15

いてもよい C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₅₋₈ シクロアルケニル基又は C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基、直鎖又は分枝状の C₂₋₁₀ アルケニル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₅₋₈ シクロアルケニル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₁₀ アルキル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基、オキソ基又はフェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアラルキル基

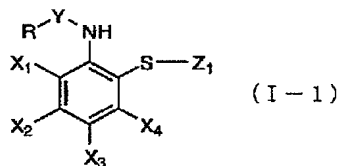
下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基、アラルキル基又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 員の複素環基；直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基、直鎖又は分枝状の C₂₋₁₀ アルケニル基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、ニトロ基又はフッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C₁₋₄ 低級アルキル基であり、Z が水素原子；下記群から選ばれるメルカプト保護基；二量体であるジスルフィド体を形成する基、C₁₋₄ 低級アルコキシメチル基、C₁₋₄ 低級アルキルチオメチル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアラルキルオキシメチル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアラルキルチオメチル基、C₃₋₁₀ シクロアルキルオキシメチル基、C₅₋₈ シクロアルケニルオキシメチル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₁₀ アルコキシメチル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアリールオキシメチル基、フェニル、ビフェニル、ナフチルから選ばれるアリール基を有するアリールチオメチル基、アシル基、アシルオキシ基、アミノカルボニルオキシメチル基、チオカルボニル基、チオ基である上記

(1) 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる C E T P 活性阻害剤。

【0024】(3) 一般式 (I-1)

【0025】

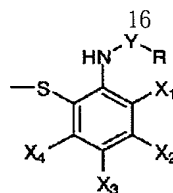
【化 5】



【0026】(式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y はそれぞれ上記 (2) と同じであり、Z₁ は水素原子；一般式

【0027】

【化 6】



【0028】(式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y はそれぞれ前記のとおりである)；-Y-R₁ [ここで、Y₁ は-CO-；又は-CS-であり、R₁ は直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基 (ここで、このアルキル基は C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキル基、アシル基又は水酸基で置換されていてもよいアミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；カルバモイル基；水酸基；ハロゲン原子；アシルオキシ基；カルボキシ基；アシル基；及び C₁₋₁₀ アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されていてもよいアリールオキシ基から選ばれる基により置換されていてもよい)；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；アミノ基；ウレイド基 (ここで、これらアミノ基又はウレイド基は C₁₋₄ 低級アルキル基；水酸基；アシル基；及び C₁₋₄ 低級アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基から選ばれる基により置換されていてもよい)；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₁₀ アルキル基 (ここで、これらシクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基は直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状の C₂₋₁₀ アルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル基；C₅₋₈ シクロアルケニル基；C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₁₀ アルキル基；アリール基；アミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルアミノ基；アシルアミノ基；オキソ基；アラルキル基；及びアリールアルケニル基より選ばれる基により置換されていてもよい)；アリール基；アラルキル基；アリールアルケニル基；アリールチオ基；窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 員の複素環基；又は 5 乃至 6 員のヘテロアリールアルキル基 (ここで、これらアリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、アリールチオ基、複素環基又はヘテロアリール基は直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基；直鎖又は分枝状の C₂₋₁₀ アルケニル基；ハロゲン原子；ニトロ基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；ハロゲン化 C₁₋₄ 低級アルキル基；アシル基；及びオキソ基より選ばれる基により置換されていてもよい) である]；又は

-S-R₂ [ここで、R₂ は C₁₋₄ 低級アルキル基 (ここで、この低級アルキル基は C₁₋₄ 低級アルコキシ基；C₁₋₄ 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；C₁₋₄ 低級アルキルチオ基；カルバモイル基；水酸基；カルボキシ基；アシル基；及び複素環基から選ばれる基により置換されていてもよい)；又はアリール基 (こ

で、このアリール基は C_{1-4} 低級アルキル基；フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子；ニトロ基；水酸基； C_{1-4} 低級アルコキシ基； C_{1-4} 低級アルキルチオ基；アシル基； C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基；フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基より選ばれる基により置換されていてもよい）である} で表される上記（2）記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる C E T P 活性阻害剤。

【0029】（4） R_1 が下記から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基；フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、 C_{1-4} 低級アルコキシ基、 C_{1-4} 低級アルキル基、アシル基又は水酸基で置換されていてもよいアミノ基、 C_{1-4} 低級アルキルチオ基、カルバモイル基、水酸基、アシル基、アシル基を有するアシルオキシ基、カルボキシ基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子で置換されていてもよいアリールオキシ基 C_{1-4} 低級アルコキシ基； C_{1-4} 低級アルキルチオ基；下記から選ばれる 1 乃至 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基又はウレイド基； C_{1-4} 低級アルキル基、水酸基、アシル基、 C_{1-4} 低級アルコキシ基で置換されていてもよいアリール基

下記から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基又は C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基；直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、アリール基、アミノ基、 C_{1-4} 低級アルキル基を有する C_{1-4} 低級アルキルアミノ基、アシル基を有するアシルアミノ基
下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はアリールチオ基； C_{1-10} アルキル基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、 C_{1-4} 低級アルコキシ基、 C_{1-4} 低級アルキルチオ基、アシル基

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基、 C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基

下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 員の複素環基、5 乃至 6 員のヘテロアリールアルキル基；直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、アシル基、オキシ基

フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基であり、 R_2 が下記から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換

されていてもよい C_{1-4} 低級アルキル基； C_{1-4} 低級アルコキシ基、 C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基、 C_{1-4} 低級アルキルチオ基、カルバモイル基、水酸基、カルボキシ基、アシル基、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する 5 乃至 6 員の複素環基

下記から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基； C_{1-4} 低級アルキル基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、 C_{1-4} 低級アルコキシ基、 C_{1-4} 低級アルキルチオ基、アシル基

C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子から選ばれるハロゲン原子を有するハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基である上記（3）記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる C E T P 活性阻害剤。

【0030】（5）ビスー [2- (ピバロイルアミノ) フェニル] ジスルフィド；ビスー [2- (2-プロピルペンタノイルアミノ) フェニル] ジスルフィド；ビスー [2- (1-メチルシクロヘキサニルカルボニルアミノ) フェニル] ジスルフィド；ビスー [2- (1-イソペンチルシクロペンタンカルボニルアミノ) フェニル] ジスルフィド；ビスー [2- (1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボニルアミノ) フェニル] ジスルフィド；N- (2-メルカプトフェニル) -2, 2-ジメチルプロピオンアミド；N- (2-メルカプトフェニル) -1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボキサミド；N- (2-メルカプトフェニル) -1-メチルシクロヘキサニルカルボキサミド；N- (2-メルカプトフェニル) -1-イソペンチルシクロペンタンカルボキサミド；N- (2-メルカプトフェニル) -1-イソプロピルシクロヘキサニルカルボキサミド；N- (4, 5-ジクロロ-2-メルカプトフェニル) -1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボキサミド；N- (4, 5-ジクロロ-2-メルカプトフェニル) -1-イソペンチルシクロペンタンカルボキサミド；N- (2-メルカプト-5-メチルフェニル) -1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボキサミド；N- (2-メルカプト-4-メチルフェニル) -1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボキサミド；チオ酢酸 S- [2- (1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボニルアミノ) フェニル] エステル；2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S- [2- (1-メチルシクロヘキサニルカルボニルアミノ) フェニル] エステル；フェニルチオ酢酸 S- [2- (ピバロイルアミノ) フェニル] エステル；2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S- [2- (1-イソペンチルシクロヘキサニルカルボニルアミノ) フェニル] エステル；2-アセチルアミノ-3-フェニルチオプロピオン酸 S- [2- (1-イソペン

チルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 3-ピリジンチオカルボン酸 S-[2-(1-
 イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; クロロチオ酢酸 S-[2-(1-イソ
 ペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; メトキシチオ酢酸 S-[2-(1-イソペ
 ンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; チオプロピオン酸 S-[2-(1-イソペ
 ンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; フェノキシチオ酢酸 S-[2-(1-イソペ
 ンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2-メチルチオプロピオン酸 S-[2-(1-
 イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 4-クロロフェノキシチオ酢酸 S-
 [2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルア
 ミノ) フェニル] エステル; シクロプロパンチオカルボ
 ン酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカ
 ルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2-アセチルア
 ミノ-4-カルバモイルチオブチリル酸 S-[2-
 (1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) 20
 フェニル] エステル; 2-ヒドロキシ-2-メチルチオ
 プロピオン酸 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘ
 キサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-
 ジメチルチオプロピオン酸 S-[2-(1-イソペ
 ンチルシクロペンタンカルボニルアミノ) フェニル] エ
 ステル; チオ酢酸 S-[2-(1-イソペンチルシク
 ロペンタンカルボニルアミノ) フェニル] エステル;
 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4, 5-ジ
 クロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボ
 ニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチ
 オプロピオン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-(1-
 イソペンチルシクロペンタンカルボニルアミノ) フェ
 ニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S
 -[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニル
 アミノ)-4-トリフルオロメチルフェニル] エステ
 ル; チオ炭酸 O-メチルエステル S-[2-(1-
 イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェ
 ニル] エステル; ジチオ炭酸 S-[2-(1-メチルシ
 クロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル
 S-フェニルエステル; N-フェニルチオカルバミン酸 40
 S-[2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボ
 ニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチ
 オプロピオン酸 S-[2-(ピバロイルアミノ)-4-
 ートリフルオロメチルフェニル] エステル; 2, 2-ジ
 メチルチオプロピオン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-
 (1-シクロプロピルシクロヘキサンカルボニルアミ
 ノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピ
 オン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-(2-シクロヘ
 キシルプロピオニルアミノ) フェニル] エステル; 2,
 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4, 5-ジクロ 50

ロ-2-(1-ペンチルシクロヘキサンカルボニルアミ
 ノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピ
 オン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-(1-シクロプロ
 ピルメチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェ
 ニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S
 -[4, 5-ジクロロ-2-(1-シクロヘキシルメチ
 ルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステ
 ル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4, 5-
 ジクロロ-2-(1-イソプロピルシクロヘキサンカ
 ルボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチ
 ルチオプロピオン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-
 (1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)
 フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン
 酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-(1-イソペンチル
 シクロブタンカルボニルアミノ) フェニル] エステル;
 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[2-(1-
 イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)-4-
 ニトロフェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロ
 ピオン酸 S-[4-シアノ-2-(1-イソペンチル
 シクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステ
 ル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4-ク
 ロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボ
 ニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオ
 プロピオン酸 S-[5-クロロ-2-(1-イソペ
 ンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エ
 ステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4-
 フルオロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカル
 ボニルアミノ) フェニル] エステル; 2, 2-ジメチル
 チオプロピオン酸 S-[4, 5-ジフルオロ-2-
 (1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)
 フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン
 酸 S-[5-フルオロ-2-(1-イソペンチルシク
 ロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; ビ
 ス-[4, 5-ジクロロ-2-(1-イソペンチルシク
 ロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] ジスルフィ
 ド; 2-テトラヒドロフリルメチル 2-(1-イソペ
 ンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル ジ
 スルフィド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-エ
 チルシクロヘキサンカルボキسامド; N-(2-メルカ
 プトフェニル)-1-プロピルシクロヘキサンカルボキ
 サミド; N-(2-メルカプトフェニル)-1-ブチル
 シクロヘキサンカルボキسامド; N-(2-メルカプト
 フェニル)-1-イソブチルシクロヘキサンカルボキサ
 ミド; シクロヘキサンチオカルボン酸 S-[2-(1-
 イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェ
 ニル] エステル; チオ安息香酸 S-[2-(1-イソ
 ペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル]
 エステル; 5-カルボキシチオペンタン酸 S-[2-
 (1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)
 フェニル] エステル; チオ酢酸 S-[2-(1-イソ

ペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) - 4-メチルフェニル] エステル; ビス- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] ジスルフィド; N- (2-メルカプトフェニル) - 1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボキサミド; 2-メチルチオプロピオン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 2-メチルチオプロピオン酸

S- [2- (1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 1-アセチルピペリジン-4-チオカルボン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; チオ酢酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; メトキシチオ酢酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 2-ヒドロキシ-2-メチルチオプロピオン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 4-クロロフェノキシチオ酢酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル; 4-クロロフェノキシチオ酢酸 S- [2- (1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル; 1-アセチルピペリジン-4-チオカルボン酸 S- [2- (1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステルからなる群より選ばれる上記

(1) 記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる C E T P 活性阻害剤。

【0031】(6) 上記(1)乃至(5)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる高脂血症予防又は治療薬。

【0032】(7) 上記(1)乃至(5)記載の化合物、そのプロドラッグ化合物、その医薬上許容し得る塩、又はその水和物若しくは溶媒和物を有効成分としてなる動脈硬化予防又は治療薬。

【0033】ここで、「直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数 1 乃至 10 個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-プロピルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1-イソブチル-3-メチルブチル基、1-エチルペンチル基、1-プロピルペンチル基、1-

イソブチルペンチル基、2-エチルペンチル基、2-イソプロピルペンチル基、2-tert-ブチルペンチル基、3-エチルペンチル基、3-イソプロピルペンチル基、4-メチルペンチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、2, 4-ジメチルペンチル基、1-エチル-4-メチルペンチル基、ヘキシル基、1-エチルヘキシル基、1-プロピルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、2-イソプロピルヘキシル基、2-tert-ブチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、3-イソプロピルヘキシル基、3-tert-ブチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、ヘプチル基、1-エチルヘプチル基、1-イソプロピルヘプチル基、2-エチルヘプチル基、2-イソプロピルヘプチル基、3-プロピルヘプチル基、4-プロピルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、オクチル基、1-エチルオクチル基、2-エチルオクチル基、ノニル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、デシル基等である。好ましくは炭素原子数 1 乃至 8 個の直鎖又は分枝状のアルキル基である。

【0034】「C₁₋₄ 低級アルキル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数 1 乃至 4 個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

【0035】「直鎖又は分枝状の C₂₋₁₀ アルケニル基」とは、直鎖であっても分枝状であってもよい炭素原子数 2 乃至 10 個の二重結合を少なくとも 1 つ以上有するアルケニル基を意味し、具体的にはアリル基、ビニル基、イソプロペニル基、1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-ブテニル基、クロチル基、1-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1, 3-ジメチル-2-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-エチル-3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1, 3-ペンタジエニル基、2, 4-ペンタジエニル基、1-ヘキセニル基、1-メチル-2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、1-ブチル-5-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、2, 4-ヘキサジエニル基、1-ヘプテニル基、2-ヘプテニル基、3-ヘプテニル基、4-ヘプテニル基、5-ヘプテニル基、6-ヘプテニル基、1, 3-ヘプタジエニル基、2, 4-ヘプタジエニル基、1-オクテニル基、2-オクテニル基、3-オクテニル基、4-オクテニル基、5-オクテニル基、6-オクテニル基、7-オクテニル基、1-ノネニル基、2-ノネニル基、3-ノネニル基、4-ノネニル基、5-ノネニル基、6-ノネニル基、7-ノネニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基等である。好ましくは炭素原子数 2 乃至 8 個の直鎖又は分枝状のアルケニル基である。

【0036】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素

原子、臭素原子等である。

【0037】「ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基」とは、前述の C_{1-4} 低級アルキル基に1乃至3個の同一又は異なったハロゲン原子が置換したものを意味し、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、クロロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、ペンタクロロエチル基、ブロモプロピル基、ジクロロプロピル基、トリフルオロブチル基等である。好ましくはトリフルオロメチル基、クロロエチル基である。

【0038】「 C_{1-4} 低級アルコキシ基」とは、前述の C_{1-4} 低級アルキル基を有するアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

【0039】「 C_{1-4} 低級アルキルチオ基」とは、前述の C_{1-4} 低級アルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。

【0040】「 C_{3-10} シクロアルキル基」とは、単環式であっても多環式であってもよい炭素原子数3乃至10個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、オクタヒドロインデニル基、デカヒドロナフチル基、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル基、アダマンチル基等である。好ましくは炭素原子数5乃至7個のシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。

【0041】「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、環上に1以上の二重結合を有する炭素原子数5乃至8個のシクロアルケニル基を意味し、具体的にはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプタジエニル基、シクロオクタジエニル基等である。好ましくは炭素原子数5乃至7個のシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基である。

【0042】「 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基」とは、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基に前述の C_{3-10} シクロアルキル基が置換したものを意味し、具体的にはシクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルシクロペンチルメチル基、ジシクロヘキシルメチル基、1-シクロペンチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘプチルエチル基、1-シクロヘキシル-1-メチルエ

チル基、1-シクロヘキシルプロピル基、2-シクロペンチルプロピル基、3-シクロブチルプロピル基、3-シクロペンチルプロピル基、3-シクロヘキシルプロピル基、3-シクロヘプチルプロピル基、1-シクロプロピル-1-メチルプロピル基、1-シクロヘキシル-2-メチルプロピル基、1-シクロペンチルブチル基、1-シクロヘキシルブチル基、3-シクロヘキシルブチル基、4-シクロプロピルブチル基、4-シクロブチルブチル基、4-シクロペンチルブチル基、1-シクロヘキシル-1-メチルブチル基、1-シクロペンチル-2-エチルブチル基、1-シクロヘキシル-3-メチルブチル基、1-シクロペンチルペンチル基、1-シクロヘキシルペンチル基、1-シクロヘキシルメチルペンチル基、2-シクロヘキシルペンチル基、2-シクロヘキシルメチルペンチル基、3-シクロペンチルペンチル基、1-シクロヘキシル-4-メチルペンチル基、5-シクロペンチルペンチル基、1-シクロペンチルヘキシル基、1-シクロヘキシルヘキシル基、1-シクロペンチルメチルヘキシル基、2-シクロペンチルヘキシル基、2-シクロプロピルエチルヘキシル基、3-シクロペンチルヘキシル基、1-シクロヘキシルヘブチル基、1-シクロペンチル-1-メチルヘブチル基、1-シクロヘキシル-1, 6-ジメチルヘブチル基、1-シクロヘブチルオクチル基、2-シクロペンチルオクチル基、3-シクロヘキシルオクチル基、2-シクロペンチルメチルオクチル基、1-シクロペンチルノニル基、1-シクロヘキシルノニル基、3-シクロプロピルノニル基、1-シクロペンチルデシル基、1-シクロヘキシルウンデシル基、1-シクロペンチルトリデシル基、2-シクロヘキシルトリデシル基等である。

【0043】「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基等である。好ましくはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基である。

【0044】「アラルキル基」とは、前述の C_{1-4} 低級アルキル基に前述のアリール基が1個以上置換したものを意味し、具体的にはベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、ナフチルメチル基、2-ナフチルエチル基、4-ビフェニルメチル基、3-(4-ビフェニル)プロピル基等である。

【0045】「アリールアルケニル基」とは、炭素原子数2乃至4個のアルケニル基に前述のアリール基が置換したものを意味し、具体的には2-フェニルビニル基、3-フェニル-2-プロペニル基、3-フェニル-2-メチル-2-プロペニル基、4-フェニル-3-ブテニル基、2-(1-ナフチル)ビニル基、2-(2-ナフチル)ビニル基、2-(4-ビフェニル)ビニル基等である。

【0046】「アリールチオ基」とは、前述のアリール基を有するアリールチオ基を意味し、具体的にはフェニルチオ基、ナフチルチオ基等である。

【0047】「複素環基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれる少なくとも1個以上、具体的には1乃至4個の、好ましくは1乃至3個のヘテロ原子を有する5乃至6員の芳香族又は非芳香族の複素環基を意味し、具体的にはチアトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジチアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、テトラジニル基、トリアジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピリジニル基等の芳香族複素環基、及びジオキサソラニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ジチアジアジニル基、チアジアジニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、オキサジニル基、チアジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、ピラニル基、チオピラニル基等の非芳香族複素環基である。好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジニル基等の芳香族複素環（ヘテロアリール）基であり、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基等の少なくとも1つの窒素原子を有する非芳香族複素環基である。

【0048】「ヘテロアリールアルキル基」とは、前述のC₁₋₄ 低級アルキル基に上記の5乃至6員の芳香族複素環（ヘテロアリール）基が置換したものを意味し、具体的には2-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、2-ピリジニルメチル基、3-ピリジニルメチル基、2-チエニル-2-エチル基、3-フリル-1-エチル基、2-ピリジニル-3-プロピル基等である。

【0049】「アシル基」とは、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、パニロイル基、ベラトロイル基、ピペロニロイル基、プロトカテクオイル基、ガロイル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基、シクロヘプタンカルボニル基、1-メチルシクロヘキサンカルボニル基、1-イソペンチルシクロペンタンカルボニル基、1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2-（1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ）フェニルチオカルボニル基等であ

る。好ましくはアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基、1-メチルシクロヘキサンカルボニル基、1-イソペンチルシクロペンタンカルボニル基、1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニル基、2-（1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ）フェニルチオカルボニル基である。

【0050】R、R₁等における「置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC₅₋₈ シクロアルケニル基」及び「置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基」における「置換されていてもよい」とは、1乃至4個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているものでよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；前述の直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基；前述のC₃₋₁₀ シクロアルキル基；前述のC₅₋₈ シクロアルケニル基；前述のC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基；前述のアリール基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のC₁₋₄ 低級アルキルアミノ基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンジルアミノ基等のアシルアミノ基；オキソ基；前述のアラルキル基；前述のアリールアルケニル基等である。以上の置換基はおもにRにおける置換基として推奨されるものであり、R₁における場合には、このうち特に前述の直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基；前述のC₃₋₁₀ シクロアルキル基；前述のC₅₋₈ シクロアルケニル基；前述のアリール基；又は前述のアミノ基が好ましい。

【0051】R、R₁等における「置換されていてもよいアリール基」、「置素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員の複素環基」、「置換されていてもよいアラルキル基」「置換されていてもよいアリールアルケニル基」、「置換されていてもよいアリールチオ基」及び「置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリールアルキル基」における「置換されていてもよい」とは、1乃至4個、好ましくは1乃至3個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっているものでよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基、好ましくは直鎖又は分枝状のC₁₋₆ アルキル基；前述の直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基、好ましくは直鎖又は分枝状のC₂₋₆ のアルケニル基；前述のハロゲン原子；ニトロ基；前述のC₁₋₄ 低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；水酸基；前述のC₁₋₄ 低級アルコキシ基；前述のC₁₋₄ 低級アルキルチオ基；前述のハロゲン化C₁₋₄ 低級アルキル基；前述のアシル基；オキソ基等である。以上の置換基はおもにR₁における置換基として推奨されるものであり、Rにおける場合はこのうち特に前述の直鎖又は分

枝状の C_{1-6} アルキル基；前述のハロゲン原子；又はニトロ基が好ましい。

【0052】 R_1 等における「置換されていてもよい直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基」における「置換されていてもよい」とは、1乃至3個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されつものではない。具体的には前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基；前述の C_{1-4} 低級アルキル基、前述のアシル基又は水酸基で置換されていてもよいアミノ基；前

述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基；カルバモイル基；水酸基；前述のハロゲン原子；前述のアシル基を有するアシルオキシ基；カルボキシ基；前述のアシル基；前述の置換されていてもよいアリール基を有するアリールオキシ基等である。

【0053】 R_2 等における「置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキル基」における「置換されていてもよい」とは、1乃至3個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されつものではない。具体的には前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基；前述の C_{1-4} 低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基；前述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基；カルバモイル基；水酸基；カルボキシ基；前述のアシル基；前述の複素環基（特にチエニル基等の芳香族複環基又はテトラヒドロフリル基等の非芳香族複素環基）等である。

【0054】 R_1 等における「置換されていてもよいアミノ基」及び「置換されていてもよいウレイド基」における「置換されていてもよい」とは、1個以上、好ましくは1乃至2個の置換基により置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なってもよく、また置換基の位置は任意であって特に限定されるものではない。具体的には前述の C_{1-4} 低級アルキル基；水酸基；前述のアシル基；前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基で置換されていてもよい前述のアリール基等である。

【0055】 Z における「メルカプト保護基」とは、通常用いられるメルカプト保護基を意味し、生体内において脱離する有機残基であれば特に限定されない。また、二量体であるジスルフィド体を形成してもよい。具体的

を有する C_{1-4} 低級アルキルチオメチル基；前述のアラルキル基を有するアラルキルオキシメチル基；前述のアラルキル基を有するアラルキルチオメチル基；前述の C_{3-10} シクロアルキル基を有する C_{3-10} シクロアルキルオキシメチル基；前述の C_{5-8} シクロアルケニル基を有する C_{5-8} シクロアルケニルオキシメチル基；前述の C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基を有する C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルコキシメチル基；前述のアリール基を有するアリールオキシメチル基；前述のアリールチオ基を有するアリールチオメチル基；前述の置換されていてもよい直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、前述のハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基、前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基、前述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基、前述の置換されていてもよいアミノ基、前述の置換されていてもよいウレイド基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基、前述の置換されていてもよいアリール基、前述の置換されていてもよいアラルキル基、前述の置換されていてもよいアリールアルケニル基、前述の置換されていてもよいアリールチオ基、前述の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員の複素環基又は前述の置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリールアルキル基を有するアシル基；前述の置換されていてもよい直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、前述のハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基、前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基、前述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基、前述の置換されていてもよいアミノ基、前述の置換されていてもよいウレイド基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基、前述の置換されていてもよいアリール基、前述の置換されていてもよいアラルキル基、前述の置換されていてもよいアリールアルケニル基、前述の置換されていてもよいアリールチオ基、前述の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員の複素環基又は前述の置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリールアルキル基を有するアシルオキシ基；前述の置換されていてもよい直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、前述のハロゲン化 C_{1-4} アルキル基、前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基、前述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基、前述の置換されていてもよいアリール基、前述の置換されていてもよいアラルキル基、前述の置換されていてもよいアリールアルケニル基、前述の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員の複素環基又は前述の置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリールアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニルオキシメチル基；前述の置換

されていてもよい直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基、前述のハロゲン C_{1-4} 低級アルキル基、前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基、前述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基、前述の置換されていてもよいアミノ基、前述の置換されていてもよいウレイド基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、前述の置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基、前述の置換されていてもよいアリール基、前述の置換されていてもよいアラールキル基、前述の置換されていてもよいアリールアルケニル基、前述の置換されていてもよいアリールチオ基、前述の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を 1 乃至 3 個有する置換されていてもよい 5 乃至 6 員の複素環基又は前述の置換されていてもよい 5 乃至 6 員のヘテロアリールアルキル基を有するチオカルボニル基；前述の置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキル基又はアリール基を有するチオ基である。

【0056】より具体的に述べるならば、R における「直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基」としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘプチル基、1-プロピルブチル基、1-イソブチル-3-メチルブチル基が好ましい。

【0057】R における「直鎖又は分枝状の C_{2-10} アルケニル基」としては、アリール基、ビニル基、イソプロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-ブテニル基、クロチル基、1, 3-ジメチル-2-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基が好ましい。

【0058】R における「ハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基」とは、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）で置換された C_{1-4} 低級アルキル基（特に好ましくはメチル基）を意味し、好ましくはトリフルオロメチル基である。

【0059】R における「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」とは、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基（特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、4-メチルペンチル基、2-エチルブチル基等の C_{1-8} アルキル基）、前述の直鎖又は分枝状の C_{2-10} アルケニル基（特に好ましくは 1-メチルビニル基、2-メチルビニル基、3-メチル-3-プロペニル基等の C_{2-8} アルケニル基）、前述の C_{3-10} シクロアルキル基（特に好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の C_{3-7} シクロアルキル基）、前述の C_{3-8} シクロアルケニル基（特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等の C_{5-6} シクロアルケニル基）、前述の C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基（特に好ましくはシクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、2

1-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基等の C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基）、前述のアリール基（特に好ましくはフェニル基）、オキソ基、前述のアラールキル基（特に好ましくはベンジル基、フェネチル基等のフェニル C_{1-4} 低級アルキル基）及び前述のアリールアルケニル基（特に好ましくは 2-フェニルビニル基）から選ばれる 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（特に好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、オクタヒドロインデニル基、デカヒドロナフチル基、アダマンチル基、ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル基）を意味し、好ましくは 2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル基、1-イソペンチルシクロブチル基、1-イソプロピルシクロペンチル基、1-イソブチルシクロペンチル基、1-イソペンチルシクロペンチル基、1-シクロヘキシルメチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-エチルシクロヘキシル基、1-プロピルシクロヘキシル基、1-イソプロピルシクロヘキシル基、1-ブチルシクロヘキシル基、1-イソブチルシクロヘキシル基、1-ペンチルシクロヘキシル基、1-イソペンチルシクロヘキシル基、1-(2, 2-ジメチルプロピル)シクロヘキシル基、1-(4-メチルペンチル)シクロヘキシル基、1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル基、4-tert-ブチル-1-イソペンチルシクロヘキシル基、1-シクロプロピルシクロヘキシル基、1-ビスクロヘキシル基、1-フェニルシクロヘキシル基、1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル基、1-シクロヘキシルメチルシクロヘキシル基、1-(2-シクロプロピルエチル)シクロヘキシル基、1-(2-シクロペンチルエチル)シクロヘキシル基、1-(2-シクロヘキシルエチル)シクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、4-プロピルシクロヘキシル基、4-イソプロピルシクロヘキシル基、4-tert-ブチルシクロヘキシル基、4-ペンチルシクロヘキシル基、4-ビスクロヘキシル基、1-イソペンチルシクロヘプチル基、3a-オクタヒドロインデニル基、4a-デカヒドロナフチル基、1-アダマンチル基、7, 7-ジメチル-1-(2-オキソ)ビスクロ [2, 2, 1] ヘプチル基である。更に、置換位置は特に限定されるものではないが、特に好ましくは 1 位の置換であり、また置換基は上記いずれの置換基でもよいが、特に好ましくは直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基である。

【0060】R における「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基」における置換基は前記「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」の場合と全く同様であり、具体的には、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基（特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチ

ル基、イソペンチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、4-メチルペンチル基等のC₁₋₈ アルキル基)、前述の直鎖又は分枝状のC₂₋₁₀ アルケニル基(特に好ましくは1-メチルビニル基、2-メチルビニル基、3-メチル-3-プロペニル基等のC₂₋₈ アルケニル基)、前述のC₃₋₁₀ シクロアルキル基(特に好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のC₃₋₇ シクロアルキル基)、前述のC₅₋₈ シクロアルケニル基(特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等のC₅₋₆ シクロアルケニル基)、前述のC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基(特に好ましくはシクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基等のC₃₋₇ シクロアルキルC₁₋₄ 低級アルキル基)、前述のアリール基(特に好ましくはフェニル基)、オキソ基、前述のアラルキル基(特に好ましくはベンジル基、フェネチル基等のフェニルC₁₋₄ 低級アルキル基)及び前述のアリールアルケニル基(特に好ましくは2-フェニルビニル基)から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケニル基(特にシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基)を意味し、好ましくは1-イソプロピル-2-シクロペンテニル基、1-イソプロピル-3-シクロペンテニル基、1-イソブチル-2-シクロペンテニル基、1-イソブチル-3-シクロペンテニル基、1-イソペンチル-2-シクロペンテニル基、1-イソペンチル-3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキシルメチル-2-シクロペンテニル基、1-シクロヘキシルメチル-3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、1-メチル-2-シクロヘキセニル基、1-メチル-3-シクロヘキセニル基、1-エチル-2-シクロヘキセニル基、1-エチル-3-シクロヘキセニル基、1-プロピル-2-シクロヘキセニル基、1-プロピル-3-シクロヘキセニル基、1-イソプロピル-2-シクロヘキセニル基、1-イソプロピル-3-シクロヘキセニル基、1-ブチル-2-シクロヘキセニル基、1-ブチル-3-シクロヘキセニル基、1-イソブチル-2-シクロヘキセニル基、1-イソブチル-3-シクロヘキセニル基、1-ペンチル-2-シクロヘキセニル基、1-ペンチル-3-シクロヘキセニル基、1-イソペンチル-2-シクロヘキセニル基、1-イソペンチル-3-シクロヘキセニル基、1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-シクロヘキセニル基、1-(4-メチルペンチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(4-メチルペンチル)-3-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピル-3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシル-3-シクロヘキ

セニル基、1-フェニル-2-シクロヘキセニル基、1-フェニル-3-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピルメチル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピルメチル-3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシルメチル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシルメチル-3-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロプロピルエチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロプロピルエチル)-3-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロペンチルエチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロペンチルエチル)-3-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロヘキシルエチル)-3-シクロヘキセニル基である。更に、置換位置は特に限定されるものではないが、特に好ましくは1位の置換であり、また置換基は上記いずれの置換基でもよいが、特に好ましくは直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基又はC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₄ アルキル基である。

【0061】Rにおける「置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基」とは、前述のC₃₋₁₀ シクロアルキル基(特に好ましくはシクロペンチル基、シクロヘキシル基等のC₃₋₇ シクロアルキル基)、前述のC₅₋₈ シクロアルケニル基(特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等のC₅₋₇ シクロアルケニル基)及び前述のアリール基(特に好ましくはフェニル基)から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい、かつC₁₋₁₀ アルキル基が直鎖又は分枝状のC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基(特に好ましくはシクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、1-シクロヘキシル-1-メチルエチル基、1-シクロヘキシル-2-メチルプロピル基、1-シクロヘキシル-3-メチルブチル基、1-シクロヘキシルヘキシル基、1-シクロヘキシル-4-メチルペンチル基、1-シクロヘキシルヘブチル基)を意味する。置換位置は特に限定されるものではなく、直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基部分に該置換基を有してもよい。好ましくはシクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルシクロペンチルメチル基、ジシクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシル-1-メチルエチル基、1-シクロヘキシル-2-メチルプロピル基、1-シクロヘキシル-3-メチルブチル基、1-シクロヘキシル-4-メチルペンチル基、1-シクロヘキシルヘキシル基、1-シクロヘキシルヘブチル基である。

【0062】Rにおける「置換されていてもよいアリール基」とは、前述の直鎖又は分枝状のC₁₋₆ アルキル基(特に好ましくはtert-ブチル基)、前述のハロゲン原子(特に好ましくはフッ素原子、塩素原子)及びニトロ基から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよいアリール基(特に好ましくはフェニル基)を意味し、好ましくはフェニル基、2-クロロフェニル基、

4-ニトロフェニル基、3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル基である。

【0063】Rにおける「置換されていてもよいアラルキル基」とは、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、ニトロ基及び水酸基から選ばれる置換基で置換されていてもよい、かつC₁₋₄ 低級アルキル基が直鎖又は分枝状のアラルキル基（特に好ましくはベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基）を意味する。置換位置は特に限定されるものではなく、直鎖又は分枝状のC₁₋₄ 低級アルキル基部分に該置換基を有してもよい。好ましくはベンジル基、トリチル基である。

【0064】Rにおける「窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員の複素環基」とは、前述の直鎖又は分枝状のC₁₋₆ アルキル基（特に好ましくはtert-ブチル基）、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）及びニトロ基から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい前記複素環基を意味し、好ましくは芳香族複素環基である。特に好ましくはフリル基、チエニル基、ピリジル基である。

【0065】R₁における「置換されていてもよい直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基」とは、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、前述のC₁₋₄ 低級アルコキシ基（特に好ましくはメトキシ基）、前述のC₁₋₄ 低級アルキル基（特に好ましくはメチル基）又は前述のアシル基（特に好ましくはアセチル基）又は水酸基で置換されていてもよいアミノ基、前述のC₁₋₄ 低級アルキルチオ基（特に好ましくはメチルチオ基）、カルバモイル基、水酸基、前述のアシル基を有するアシルオキシ基（特に好ましくはアセチルオキシ基）、カルボキシ基、アシル基（特に好ましくはメトキシカルボニル基）及び前述の置換されてもよいアリール基を有するアリールオキシ基（特に好ましくはフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基）から選ばれる置換基で置換されていてもよい直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基を意味し、好ましくはメチル基、クロロメチル基、エチル基、イソプロピル基、1-メチル-2-ペンチル基、オクチル基、メトキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、1-アセチルアミノエチル基、1-アセチルアミノ-2-メチルプロピル基、1-アセチルアミノ-3-メチルブチル基、1-アセチルアミノ-3-メチルチオプロピル基、1-アセチルアミノ-3-カルバモイルプロピル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-アセチルオキシ-1-メチルエチル基、4-カルボキシブチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、フェノキシメチル基、4-クロロフェノキシメチル基である。

【0066】R₁における「C₁₋₄ 低級アルコキシ基」とは、好ましくはメトキシ基、tert-ブトキシ基である。

【0067】R₁における「C₁₋₄ 低級アルキルチオ基」とは、好ましくはメチルチオ基である。

【0068】R₁における「置換されていてもよいアミノ基」とは、前述のC₁₋₄ 低級アルキル基（特に好ましくはエチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基）、前述のアシル基（特に好ましくはアセチル基、ベンゾイル基）及び前述のC₁₋₄ 低級アルコキシ基で置換されていてもよい前述のアリール基（特に好ましくはフェニル基、4-メトキシフェニル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、好ましくはエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、フェニルアミノ基、4-メトキシフェニルアミノ基である。

【0069】R₁における「置換されていてもよいウレイド基」とは、前述のC₁₋₄ 低級アルキル基（特に好ましくはメチル基、エチル基）、前述のアシル基（特に好ましくはアセチル基、ベンゾイル基）及び前述のC₁₋₄ 低級アルコキシ基で置換されていてもよい前述のアリール基（特に好ましくはフェニル基、4-メトキシフェニル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいウレイド基を意味し、好ましくはN, N'-ジフェニルウレイド基である。

【0070】R₁における「置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキル基」とは、前述の直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基（特に好ましくはメチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基）、アミノ基、前述のC₁₋₄ 低級アルキル又は前述のアシルで置換されていてもよいアミノ基（特に好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンジルアミノ基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキル基（特に好ましくはシクロプロピル基、シクロヘキシル基）を意味し、好ましくはシクロプロピル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-イソペンチルシクロヘキシル基、1-アミノシクロヘキシル基、1-アセチルアミノシクロヘキシル基、4-tert-ブチルシクロヘキシル基である。

【0071】R₁における「置換されていてもよいC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基」とは、前述のC₃₋₁₀ シクロアルキル基（特に好ましくはシクロペンチル基、シクロヘキシル基）、前述のC₃₋₈ シクロアルケニル基（特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基）及び前述のアリール基（特に好ましくはフェニル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよい、かつC₁₋₁₀ アルキル基が直鎖又は分枝状のC₃₋₁₀ シクロアルキルC₁₋₁₀ アルキル基（特に好ましくはシクロヘキシル基）を意味する。置換位置は特に限定されるものではなく、直鎖又は分枝状のC₁₋₁₀ アルキル基部分に該置換基を有してもよい。好ましくはシクロヘキシルメチル基である。

【0072】R₁における「置換されていてもよいアリ

10

20

30

40

50

ール基」とは、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-6} アルキル基（特に好ましくはメチル基、tert-ブチル基）、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、ニトロ基、水酸基、前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基（特に好ましくはメトキシ基）及び前述のアシル基（特に好ましくは2-（1-イソペンチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ）フェニルチオカルボニル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリール基（特に好ましくはフェニル基、ナフチル基）を意味し、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-クロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-[2-（1-イソペンチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ）フェニルチオカルボニル]フェニル基である。

【0073】 R_1 における「置換されていてもよいアラルキル基」とは、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、ニトロ基、前述の C_{1-4} 低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基（特に好ましくはアミノ基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基）及び水酸基から選ばれる置換基で置換されていてもよい、かつ C_{1-4} 低級アルキル基が直鎖又は分枝状のアラルキル基（特に好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ピフェニルメチル基）を意味する。置換位置は特に限定されるものではなく、直鎖又は分枝状の C_{1-4} 低級アルキル基部分に該置換基を有してもよい。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-ナフチルメチル基、4-ピフェニルメチル基、ベンズヒドリル基、2-クロロフェニルメチル基、3-クロロフェニルメチル基、4-クロロフェニルメチル基、2-ニトロフェニルメチル基、4-ニトロフェニルメチル基、2-ピバロイルアミノフェニルメチル基、2-（1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ）フェニルメチル基、2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニルメチル基、3-アセチルアミノフェニルメチル基、3-（1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ）フェニルメチル基、 α -アミノベンジル基、 α -アセチルアミノベンジル基、 α -（1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ）ベンジル基、 α -ベンゾイルアミノベンジル基、 α -アミノフェネチル基、 α -アセチルアミノフェネチル基、1-アセチルアミノ-2-（4-ヒドロキシフェニル）エチル基である。

【0074】 R_1 における「置換されていてもよいアリールアルケニル基」とは、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-6} 低級アルキル基（特に好ましくはメチル基、tert-

t-ブチル基）、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、ニトロ基及び水酸基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリールアルケニル基（特にフェニルビニル基）を意味し、好ましくは2-フェニルビニル基である。

【0075】 R_1 における「置換されていてもよいアリールチオ基」とは、前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、ニトロ基、前述の C_{1-4} 低級アルキル基又は前述のアシル基で置換されていてもよいアミノ基（特に好ましくはアミノ基、アセチルアミノ基、ピバロイルアミノ基、1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基）、水酸基及び前述のハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基（特に好ましくはトリフルオロメチル基）から選ばれる置換基で置換されていてもよいアリールチオ基（特に好ましくはフェニルチオ基）を意味し、好ましくはフェニルチオ基、2-ピバロイルアミノフェニルチオ基、2-（1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ）フェニルチオ基、2-（1-メチルシクロヘキサ）ンカルボニルアミノ-4-トリフルオロメチル）フェニルチオ基である。

【0076】 R_1 における「窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1乃至3個有する置換されていてもよい5乃至6員の複素環基」とは、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-6} アルキル基（特に好ましくはメチル基）、ハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）、前述のアシル基（特に好ましくはアセチル基、ベンゾイル基）及びオキシ基から選ばれる置換基で置換されてもよい複素環基（特に好ましくはピリジル基等の芳香族複素環基又はピペリジル基、ピロリジニル基等の非芳香族複素環基）を意味し、好ましくは3-ピリジル基、1-メチル-4-ピペリジル基、1-アセチル-4-ピペリジル基、5-オキソ-2-ピロリジニル基、1-アセチル-2-ピロリジニル基、1-ベンゾイル-2-ピロリジニル基である。特に好ましくは1-メチル-4-ピペリジル基や1-アセチル-4-ピペリジル基等の4-ピペリジル基である。

【0077】 R_1 における「置換されていてもよい5乃至6員のヘテロアリールアルキル基」とは、前述の直鎖又は分枝状の C_{1-6} アルキル基（特に好ましくはメチル基）及び前述のハロゲン原子（特に好ましくはフッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよい前記ヘテロアリールアルキル基（特に好ましくは2-テニル基）を意味し、好ましくは2-テニル基である。

【0078】 R_2 における「置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキル基」とは、前述の C_{1-4} 低級アルコキシ基（特に好ましくはメトキシ基）、前述の C_{1-4} 低級アルキル基又はアシル基で置換されていてもよいアミノ基（特に好ましくはジメチルアミノ基）、前述の C_{1-4} 低級アルキルチオ基（特に好ましくはメチルチオ基）、カルバモイル基、水酸基、カルボキシ基、前述のアシル基

(特に好ましくはメトキシカルボニル基)及び前述の複素環基(特に好ましくはチエニル基等の芳香族複素環基又はテトラヒドロフリル基等の非芳香族複素環基)から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキル基(特に好ましくはメチル基)を意味し、好ましくはテトラヒドロフリルメチル基である。

【0079】 R_2 における「置換されてもよいアリール基」とは、 R_1 におけるそれと同様である。好ましくはフェニル基、ハロゲン置換フェニル基、アシルアミノ置換フェニル基等である。

【0080】 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

【0081】 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 における「 C_{1-4} 低級アルキル基」とは、好ましくはメチル基である。

【0082】 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 における「ハロゲン化 C_{1-4} 低級アルキル基」とは、前述のハロゲン原子(特に好ましくはフッ素原子、塩素原子)で置換された C_{1-4} 低級アルキル基(特に好ましくはメチル基)を意味し、好ましくはトリフルオロメチル基である。

【0083】 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 における「 C_{1-4} 低級アルコキシ基」とは、好ましくはメトキシ基である。

【0084】 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 における「アシル基」とは、好ましくはベンゾイル基である。

【0085】 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 における「アリール基」とは、好ましくはフェニル基である。

【0086】 R' における「1-置換- C_{3-10} シクロアルキル基」とは、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等であり、好ましくは C_{5-7} シクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である)の 1 位に前述の直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基(特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、4-メチルペンチル基、2-エチルブチル基等の C_{1-8} アルキル基)、前述の直鎖又は分枝状の C_{2-10} アルケニル基(特に好ましくは 1-メチルビニル基、2-メチルビニル基、3-メチル-3-プロペニル基等の C_{2-8} アルケニル基)、前述の C_{3-10} シクロアルキル基(特に好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の C_{3-7} シクロアルキル基)、前述の C_{5-8} シクロアルケニル基(特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等の C_{5-6} シクロアルケニル基)、前述の C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基(特に好ましくはシクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基等の C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} 低級アルキル

基)、前述のアリール基(特に好ましくはフェニル基)、前述のアラルキル基(特に好ましくはベンジル基、フェネチル基等のフェニル C_{1-4} 低級アルキル基)及び前述のアリールアルケニル基(特に好ましくは 2-フェニルビニル基)から選ばれる置換基で置換されていることを意味し、好ましくは 1-イソペンチルシクロブチル基、1-イソプロピルシクロペンチル基、1-イソブチルシクロペンチル基、1-イソペンチルシクロペンチル基、1-シクロヘキシルメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-エチルシクロヘキシル基、1-プロピルシクロヘキシル基、1-イソプロピルシクロヘキシル基、1-ブチルシクロヘキシル基、1-イソブチルシクロヘキシル基、1-ペンチルシクロヘキシル基、1-イソペンチルシクロヘキシル基、1-(2, 2-ジメチルプロピル)シクロヘキシル基、1-(4-メチルペンチル)シクロヘキシル基、1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル基、1-シクロプロピルシクロヘキシル基、1-ビスシクロヘキシル基、1-フェニルシクロヘキシル基、1-シクロプロピルメチルシクロヘキシル基、1-シクロヘキシルメチルシクロヘキシル基、1-(2-シクロプロピルエチル)シクロヘキシル基、1-(2-シクロペンチルエチル)シクロヘキシル基、1-(2-シクロヘキシルエチル)シクロヘキシル基、1-イソペンチルシクロヘプチル基である。1 位置置換基として特に好ましくは直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基である。

【0087】 R'' における「1-置換- C_{5-8} シクロアルケニル基」とは、シクロアルケニル基(特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等の C_{5-6} シクロアルケニル基である)の 1 位に前述の直鎖又は分枝状の C_{1-10} アルキル基(特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、4-メチルペンチル基等の C_{1-8} アルキル基)、前述の直鎖又は分枝状の C_{2-10} アルケニル基(特に好ましくは 1-メチルビニル基、2-メチルビニル基、3-メチル-3-プロペニル基等の C_{2-8} アルケニル基)、前述の C_{3-10} シクロアルキル基(特に好ましくはシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の C_{3-7} シクロアルキル基)、前述の C_{5-8} シクロアルケニル基(特に好ましくはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等の C_{5-6} シクロアルケニル基)、前述の C_{3-10} シクロアルキル C_{1-10} アルキル基(特に好ましくはシクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基等の C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} 低級アルキル基)、前述のアリール基(特に好ましくはフェニル基)、前述のアラルキル基(特に好ましくはベンジル基、フェネチル基等のフェニル C_{1-4} 低級アルキル基)及び前述のア

リールアルケニル基（特に好ましくは 2-フェニルビニル基）から選ばれる置換基で置換されていることを意味し、好ましくは 1-イソプロピル-2-シクロペンテニル基、1-イソプロピル-3-シクロペンテニル基、1-イソブチル-2-シクロペンテニル基、1-イソブチル-3-シクロペンテニル基、1-イソペンチル-2-シクロペンテニル基、1-イソペンチル-3-シクロペンテニル基、1-シクロヘキシルメチル-2-シクロペンテニル基、1-シクロヘキシルメチル-3-シクロペンテニル基、1-メチル-2-シクロヘキセニル基、1-メチル-3-シクロヘキセニル基、1-エチル-2-シクロヘキセニル基、1-エチル-3-シクロヘキセニル基、1-プロピル-2-シクロヘキセニル基、1-プロピル-3-シクロヘキセニル基、1-イソプロピル-2-シクロヘキセニル基、1-イソプロピル-3-シクロヘキセニル基、1-ブチル-2-シクロヘキセニル基、1-ブチル-3-シクロヘキセニル基、1-イソブチル-2-シクロヘキセニル基、1-イソブチル-3-シクロヘキセニル基、1-ペンチル-2-シクロヘキセニル基、1-ペンチル-3-シクロヘキセニル基、1-イソペンチル-2-シクロヘキセニル基、1-イソペンチル-3-シクロヘキセニル基、1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-シクロヘキセニル基、1-(4-メチルペンチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(4-メチルペンチル)-3-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピル-3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシル-3-シクロヘキセニル基、1-フェニル-2-シクロヘキセニル基、1-フェニル-3-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピルメチル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロプロピルメチル-3-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシルメチル-2-シクロヘキセニル基、1-シクロヘキシルメチル-3-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロプロピルエチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロプロピルエチル)-3-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロペンチルエチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロペンチルエチル)-3-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロヘキシルエチル)-2-シクロヘキセニル基、1-(2-シクロヘキシルエチル)-3-シクロヘキセニル基である。1 位置換基として特に好ましくは直鎖又は分枝状の C₁₋₁₀ アルキル基である。

【0088】「プロドラッグ化合物」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって又は生理条件下で分解することによって薬学的に活性を示す本発明化合物の誘導体である。

【0089】「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式 (I) で示される化合物と無毒性の塩を形成するもので

あれば如何なるものであってもよいが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、フマル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。また、場合によっては水和物、又はアルコール等との溶媒和物であってもよい。

【0090】更に、より具体的に述べるならば、一般式 (I) における R としては 1-イソブチルシクロヘキシル基、1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル基、1-イソペンチルシクロヘキシル基が、Y としては -CO- が、X₁、X₂、X₃ 及び X₄ としてはそれぞれ水素原子が、Z としてはイソブチリル基、1-アセリチル-4-ピペリジンカルボニル基が特に好ましい。

【0091】本発明化合物は、優れた C E T P 活性阻害作用を有し、今までにない新しいタイプの高脂血症又は動脈硬化性疾患の予防又は治療薬として期待される。一般式 (I) で示される本発明化合物又はその医薬上許容し得る塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。

【0092】投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人 1 日当たり化合物 (I) を 1~1000 mg、特に 50 mg~8

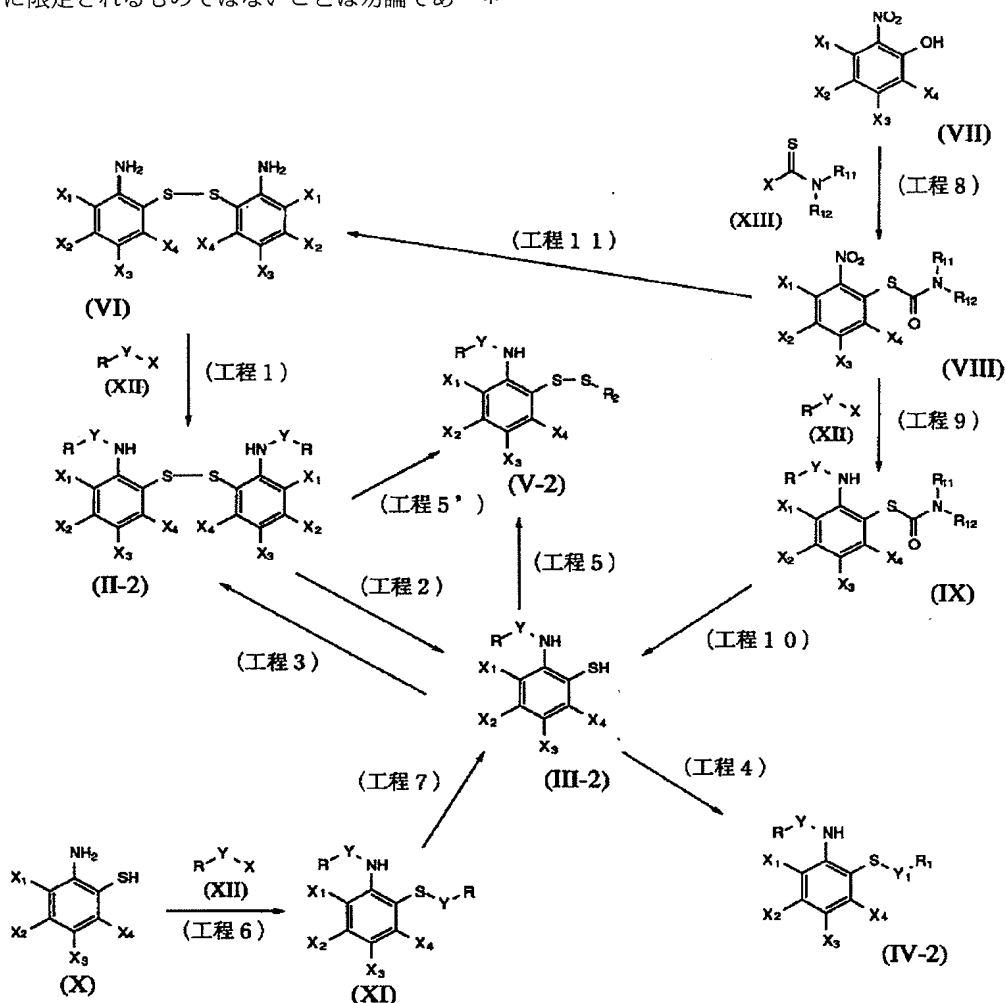
0.0 mg を投与するのが好ましい。

＊る。

【0093】本発明の化合物は例えば下記の方法によって製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではないことは勿論であ *

【0094】

【化7】



【0095】(工程 1) 化合物 (II-2) (式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y は前述のとおりである) は、化合物 (VI) (式中、X₁、X₂、X₃ 及び X₄ は前述のとおりである) と化合物 (XII) (式中、X はハロゲン原子であり、R 及び Y は前述のとおりである) をピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペラジン等の塩基の存在下、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0096】化合物 (III-2) は下記工程 2 により化合物 (II-2) から合成することができる

(工程 2) 化合物 (III-2) (式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y は前述のとおりである) は、化合物 (II

2) (式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y は前述のとおりである) を水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、トリフェニルホスフィン、亜鉛、スズ等の還元剤存在下、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、アセトン、酢酸等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0097】また、化合物 (II-2) 又は化合物 (IV-2) は、下記工程 3 又は工程 4 により化合物 (III-2) から合成することもできる。

(工程 3) 化合物 (II-2) (式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y は前述のとおりである) は、化合物 (III-2) (式中、R、X₁、X₂、X₃、X₄ 及び Y は前述のとおりである) をヨウ素、過酸化水素、過マンガン酸カ

リウム、ジメチルスルホキシド等の酸化剤存在下、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、トルエン、ヘキサン、ジメチルホルムアミド、酢酸等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0098】(工程4)化合物(IV-2)(式中、 R 、 R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y 及び Y_1 は前述のとおりである)は、化合物(III-2)(式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)と酸ハライド R_1-YX (式中、 R_1 、 X 及び Y は前述のとおりである)、イソシアネート R_1-NY (式中、 R_1 及び Y は前述のとおりである)、炭酸ハライド R_1-O-YX (式中、 R_1 、 X 及び Y は前述のとおりである)又はチオ炭酸ハライド R_1-S-YX (式中、 R_1 、 X 及び Y は前述のとおりである)とをピリジン、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピペラジン等の塩基の存在下、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、カルボン酸 R_1-COOH (式中、 R_1 は前述のとおりである)又はチオカルボン酸 R_1-YSH (式中、 R_1 及び Y は前述のとおりである)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリアルジド、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤にて、必要に応じ1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシルスクシンイミド、 N -ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか(ここで、この反応はピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下で行ってもよい)、又はカルボン酸 R_1-COOH (式中、 R_1 は前述のとおりである)とトリエチルアミン、ピリジン等の塩基及びクロロ炭酸エチル等の存在下、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、 R_1 がカルボキシ基を有する基の場合は、対応するエステルを用いてこの工程を行った後、酸を用いた公知の方法により加水分解することで合成することができる。ここで、化合物(IV-2)は、化合物(III-2)を単離することなく、上記工程2又は下記工程7若しくは下記工程10を行った後、続けて工程4を行なっても合成することができる。

【0099】更に、化合物(V-2)は下記工程5又は

工程5'により合成することができる。ここで、工程5は特に R_2 が置換されていてもよい低級アルキル基であるときに好適であり、工程5'は特に R_2 が置換されていてもよいアリール基であるときに好適である。

(工程5)化合物(V-2)(式中、 R 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)は、 R_2-X (式中、 R_2 及び X は前述のとおりである)及びチオ硫酸ナトリウム等の硫黄化合物をエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、アセトン、アセトニトリル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶液中、室温下乃至加温下で反応させた溶液に、化合物(III-2)(式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)及び水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性水溶液を氷冷下乃至加温下で加え、反応させることにより合成することができる。

【0100】(工程5')化合物(V-2)(式中、 R 、 R_2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)は、 R_2-SH (式中、 R_2 は前述のとおりである)を四塩化炭素中、氷冷下乃至室温下でトリメチルシラン-イミダゾールと反応させた溶液に、化合物(II-2)(式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)及び塩化スルフルルをトリエチルアミン、ピリジン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピペラジン等の塩基存在下、四塩化炭素中、氷冷下乃至室温下で反応させた溶液を加え、反応させることにより合成することができる。

【0101】ところで、化合物(III-2)は下記の経路でも合成することができる。

(工程6)化合物(XI)(式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)は、化合物(X)(式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は前述のとおりである)と化合物(XII)(式中、 R 、 X 及び Y は前述のとおりである)とをピリジン、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピペラジン等の塩基存在下、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0102】(工程7)化合物(III-2)(式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)は、化合物(XI)(式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)を酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エーテル、ジイソプロピルエーテル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加

温下で反応させることにより合成することができる。

【0103】また、化合物(III-2)は下記の経路でも合成することができる。

(工程8) 化合物(VIII) (式中、 R_{11} 及び R_{12} は同一又は異なっていてよくメチル、エチル等の低級アルキル基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は前述のとおりである)は、化合物(VII) (式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は前述のとおりである)と化合物(XIII) (式中、 R_{11} 、 R_{12} 及び X は前述のとおりである)とを水素化ナトリウム、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、その生成物をフェニルエーテル、スルホラン等の有機溶媒若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

【0104】(工程9) 化合物(IX) (式中、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)は、化合物(VIII) (式中、 R_{11} 、 R_{12} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は前述のとおりである)を塩化スズ、亜鉛、鉄、亜二チオン酸ナトリウム、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、反応物と化合物(XII) (式中、 R 、 X 及び Y は前述のとおりである)とをピリジン、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、 N -メチルピペラジン等の塩基存在下、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0105】(工程10) 化合物(III-2) (式中、 R 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)は、化合物(IX) (式中、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 及び Y は前述のとおりである)を水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エーテル、ジイソプロピルエーテル等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0106】一方、化合物(VI)は下記の工程11により化合物(VIII)から合成することもできる。

(工程11) 化合物(VI) (式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は前述のとおりである)は、化合物(VIII) (式中、 R_{11} 、 R_{12} 、 X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 は前述のとおりである)を塩化スズ、亜鉛、鉄、亜二チオン酸ナトリウ

ム、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下、酢酸エチル酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、その生成物を水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、メタノール、テトラヒドロフラン、エタノール、ジオキサン、エーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、その生成物をヨウ素、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、ジメチルスルホキシド等の酸化剤存在下、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、トルエン、ヘキサン、ジメチルフルムアミド、酢酸等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0107】このようにして得られた化合物(I)は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

【0108】本発明の化合物には、不斉炭素に基づく立体異性体1個以上が含まれ、そのような異性体及びそれらの混合物は全てこの発明の範囲内に包含される。

【発明の実施の形態】

【0109】次に実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】実施例1

ビスー[2-(ピバロイルアミノ)フェニル]ジスルフィド(式(I); R = t -ブチル、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =水素原子、 Y =カルボニル、 Z =2-(ピバロイルアミノ)フェニルチオ)の合成

工程1) ビスー(2-アミノフェニル)ジスルフィド(8.00g)、ピリジン(6.5ml)及びクロロホルム(150ml)の混合液を0℃で攪拌し、その混合液にピバロイルクロライド(83ml)を滴下した。滴下終了後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮することにより固体が得られた。得られた固体をエーテル-ヘキサンで洗浄し、濾取することにより表題化合物(11.15g、収率83%)を得た。

【0110】実施例2

ビスー[2-[1-(2-エチルブチル)シクロヘキサノカルボニルアミノ]フェニル]ジスルフィド(式(I); R =1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =水素原子、 Y =カルボニル、 Z =2-[1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカ

ルボニルアミノ] フェニルチオ) の合成

i) 60%水素化ナトリウム(980mg)のテトラヒドロフラン懸濁液(80ml)を室温で攪拌し、シクロヘキサンカルボン酸(3.00g)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)を滴下した。滴下終了後、1時間攪拌し、更に0℃に冷却し、1.5Mリチウムイソプロピルアミドのシクロヘキサン溶液(18.7ml)を滴下した。その後、室温で1.5時間攪拌し、再び0℃に冷却して、1-ブロモ-2-エチルブタン(4.64g)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)を滴下した。徐々に室温まで上げながら終夜攪拌した。この反応液に水、10%塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、濃縮し、1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボン酸(3.17g、収率64%)を得た。

【0111】ii) 上記i) で得られた1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボン酸(1.50g)、塩化オキザリル(0.85ml)、塩化メチレン(20ml)及び少量のジメチルホルムアミドの混合溶液を室

温下、1時間攪拌した後、減圧濃縮し、粗生成物として1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボニルクロライドを得た。

【0112】工程1) ビス-(2-アミノフェニル)ジスルフィド(825mg)のピリジン(20ml)溶液を室温で攪拌し、その溶液に上記ii) で得られた粗生成物の1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボニルクロライドを滴下した。滴下終了後、100℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製することにより表題化合物(667mg、収率32%)を得た。

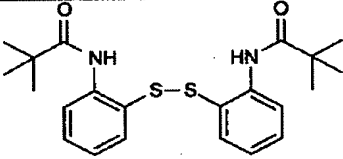
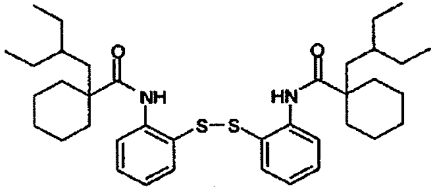
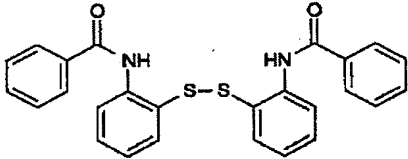
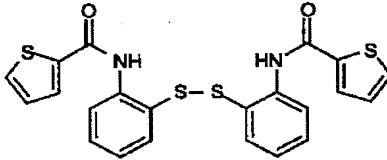
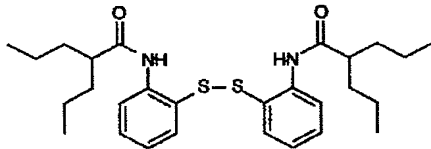
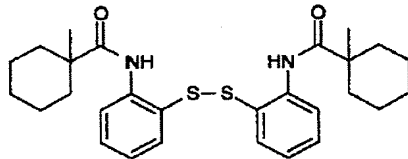
【0113】実施例3乃至8

実施例1又は実施例2と同様にして表1乃至表2の化合物を得た。

【0114】

【表1】

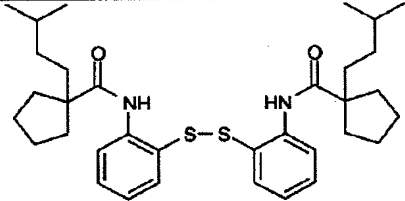
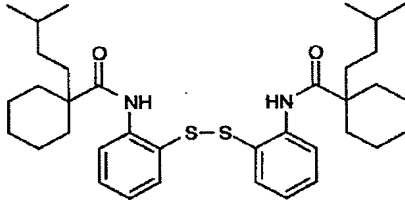
表 1

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
1		86 - 87	8.52(2H, brs) 8.46(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.40(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.21(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.94(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.25(18H, s)
2		アモルファス	8.58(2H, brs) 8.48(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.42(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.13(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.92(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.90-2.10(4H, m) 1.10-1.80(30H, m) 0.78(12H, t, J=7.2Hz)
3		144 - 145	8.93(2H, brs) 8.50(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.69(4H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.40-7.60(8H, m) 7.31(2H, dt, J=1.5, 8.4Hz) 6.95(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz)
4		156 - 157	8.78(2H, brs) 8.40(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.55(2H, dd, J=1.2, 5.1Hz) 7.20-7.45(6H, m) 7.10(2H, dt, J=1.2, 5.1Hz) 6.95(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz)
5		157 - 158	8.44(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.04(2H, brs) 7.41(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.24(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.96(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.05-2.20(2H, m) 1.20-1.70(16H, m) 0.93(12H, t, J=7.2Hz)
6		アモルファス	8.51(2H, brs) 8.48(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.40(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.22(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.95(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.80-2.00(4H, m) 1.25-1.70(16H, m) 1.18(6H, s)

【0115】

【表2】

表 2

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
7		アモルファス	8.46(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.41(2H, brs) 7.40(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.13(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.91(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.00-2.15(4H, m) 1.45-1.75(18H, m) 1.15-1.25(4H, m) 0.87(12H, d, J=6.6Hz)
8		アモルファス	8.50(2H, brs) 8.49(2H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.41(2H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.15(2H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 6.92(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.89-2.00(4H, m) 1.10-1.66(26H, m) 0.85(12H, d, J=6.6Hz)

【0116】また、実施例1又は実施例2と同様にして
表3乃至表4の化合物1-1乃至1-19を得た。

【0117】
【表3】

表 3

No.	化合物	No.	化合物
1-1		1-7	
1-2		1-8	
1-3		1-9	
1-4		1-10	
1-5		1-11	
1-6		1-12	

【0118】

【表 4】

表 4

No.	化合物	No.	化合物
1-13		1-17	
1-14		1-18	
1-15		1-19	
1-16			

【0119】実施例9

N-(2-メルカプトフェニル)-2, 2-ジメチルプロピオンアミド(式(I); R=t-ブチル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=水素原子)の合成

工程2) 上記実施例1で得られたビス-[2-(ピバロイルアミノ)フェニル]ジスルフィド(300mg)のメタノール(0.4ml)-テトラヒドロフラン(4ml)混合溶液を室温下で攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム(70mg)を加え、4時間加熱還流した。放冷後、10%塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)で分離精製することにより表題化合物(84mg、収率28%)を得た。

【0120】実施例10

N-(2-メルカプトフェニル)-1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボキサミド(式(I); R=

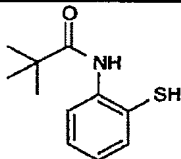
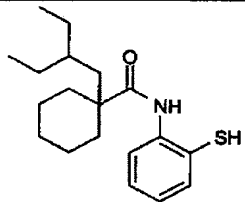
1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=水素原子)の合成

工程2) 上記実施例2で得られたビス-[2-(1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル]ジスルフィド(667mg)、トリフェニルホスフィン(577mg)、ジオキサン(8ml)、水(4ml)の混合液をを50℃で1時間攪拌した。放冷後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をヘキサンで洗浄し、10%塩酸水で中和した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=15:1)で精製することにより表題化合物(378mg、収率56%)を得た。

【0121】

【表5】

表 5

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
9		69-71	8.42(1H, brs) 8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.08(1H, s) 1.36(9H, s)
10		68.5 - 74.0	8.45(1H, brs) 8.33(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.51(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.25(2H, m) 1.20-1.80(15H, m) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)

【0122】実施例 11

N-(2-メルカプトフェニル)-1-イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド(式(I); R=1-イソペンチルシクロヘキシル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=水素原子)の合成

工程6) N-(2-(1-イソペンチルシクロヘキサン)カルボニルチオフェニル)-1-イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド(式(XI); R=1-イソペンチルシクロヘキシル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル)

2-アミノチオフェノール(15.8g)のピリジン(500ml)溶液を室温で攪拌し、2等量の1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルクロライドを滴下した。滴下終了後、60℃で2時間攪拌し、放冷した。ピリジンを減圧留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減

圧濃縮することにより表題化合物の粗油状物(60g)を得た。

【0123】工程7) 上記工程6)で得られた粗生成物(60g)をアルゴン雰囲気下、メタノール(60ml)-テトラヒドロフラン(60ml)の混合溶媒中に溶解し、水酸化カリウム(24.2g)を加え、室温で1時間攪拌した。攪拌後、水(50ml)を加え、ヘキサン(50ml×3回)で洗浄した後、水層を硫酸水素カリウムで酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶状の生成物をペントタンで洗浄し、濾取することにより表題化合物(23.1g、収率60%)を得た。

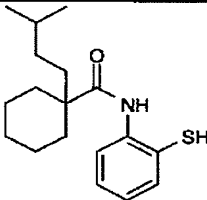
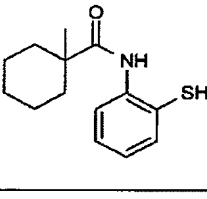
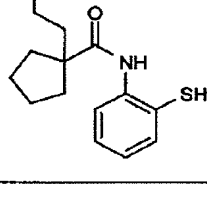
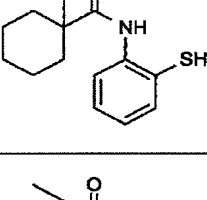
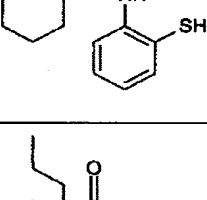
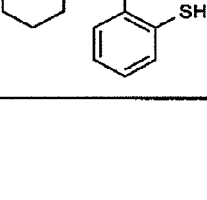
【0124】実施例 12乃至18

実施例11と同様にして表6乃至表7の化合物を得た。

【0125】

【表6】

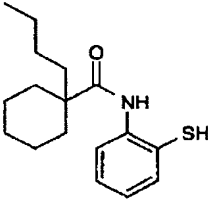
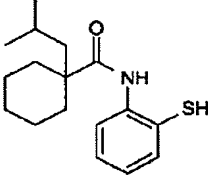
表 6

实施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
1 1		109 - 110	8.34(1H, brs) 8.30(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.01(1H, s) 1.10-2.20(15H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
1 2		82 - 83	8.42(1H, brs) 8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.04-2.20(2H, m) 1.25-1.75(8H, m) 1.30(3H, s)
1 3		66 - 68	8.27(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.26(1H, brs) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.06(1H, s) 2.15-2.30(2H, m) 1.40-1.80(9H, m) 1.15(2H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
1 4		120 - 121	8.37(1H, brs) 8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.12-2.20(2H, m) 1.15-1.83(9H, m) 0.97(6H, d, J=6.9Hz)
1 5		84 - 85	8.38(1H, brs) 8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.19(2H, m) 1.20-1.70(10H, m) 0.90(3H, t, J=7.2Hz)
1 6		93 - 94	8.38(1H, brs) 8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.20-1.70(12H, m) 0.88(3H, t, J=7.2Hz)

【0 1 2 6】

【表 7】

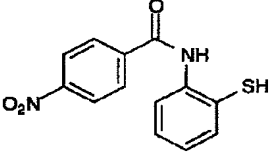
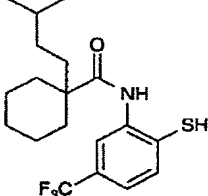
表 7

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
17		97 - 98	8.37(1H, brs) 8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.50(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.30(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.20-1.70(14H, m) 0.87(3H, t, J=7.2Hz)
18		92 - 93	8.42(1H, brs) 8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.51(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.00(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.07(1H, s) 2.06-2.20(2H, m) 1.20-1.95(11H, m) 0.89(6H, d, J=6.6Hz)

【0127】また、実施例11と同様にして表8の化合物11-1、11-2を得た。

* 【0128】
* 【表8】

表 8

No.	化合物	No.	化合物
11-1		11-2	

【0129】実施例19

N-(2-メルカプト-5-メトキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(式(I); R=1-メチルシクロヘキシル、X₁、X₃、X₄=水素原子、X₂=メトキシ、Y=カルボニル、Z=水素原子)の合成

工程8) N,N-ジメチルチオカルバミン酸 S-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)エステル(式(VII I); R₁₁、R₁₂=メチル、X₁、X₃、X₄=水素原子、X₂=メトキシ)

水素化ナトリウム(1.04g)のジメチルホルムアミド(40ml)懸濁溶液に、0℃で攪拌下、4-メトキシ-2-ニトロフェノール(4.00g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液を滴下した。滴下終了後、室温で30分間攪拌し、更にジメチルチオカルバモイルクロライド(3.65g)を加えて、80℃で1時間攪拌した。放冷後、水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を5%塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた残渣にエーテル-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取することにより

黄色固体(5.11g、収率84%)を得た。この生成物(3.50g)にフェニルエーテル(10ml)を加え、210℃で1時間攪拌した後、放冷した。この溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=7:1~3:2)で精製することにより表題化合物(3.35g、収率96%)を得た。

【0130】工程9) N,N-ジメチルチオカルバミン酸 S-[2-(1-メチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)-4-メトキシフェニル]エステル(式(I X); R=1-メチルシクロヘキシル、R₁₁、R₁₂=メチル、X₁、X₃、X₄=水素原子、X₂=メトキシ、Y=カルボニル)

上記工程8)で得られた化合物(2.00g)及びSnCl₄·2H₂O(3.65g)の酢酸エチル(75ml)溶液を室温で1晩攪拌した。この溶液に更に酢酸エチル(100ml)を加え、次いで水酸化ナトリウム水溶液を加え、硫酸マグネシウムを加えて析出する固体を濾去した。濾液を濃縮することによりN,N-ジメチルチオカルバミン酸 S-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)エステル(1.64g、収率93%)を得た。

これにピリジン (2.9 ml) 及びクロロホルム (20 ml) を加え、室温中攪拌下で 1-メチルシクロヘキサンカルボニルクロライド (1.39 g) を滴下し、1 時間攪拌した。その後溶媒を留去し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより表題化合物 (2.41 g, 収率 95%) を得た。

【0131】工程 10) 上記工程 9) で得られた化合物 (250 mg) を水酸化カリウム (140 mg)、メタノール (1.5 ml) - テトラヒドロフラン (0.5 ml)

1) の溶液に加えて、30 分間加熱還流した。放冷後、水を加えて、ヘキサンで水層を洗浄した。硫酸水素カリウム水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出を行ない、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 40 : 1) で精製することにより表題化合物 (104 mg, 収率 52%) を得た。


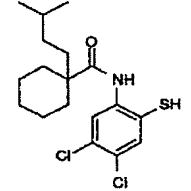
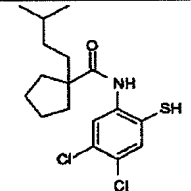
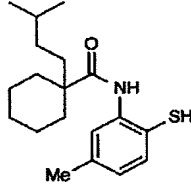
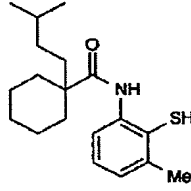
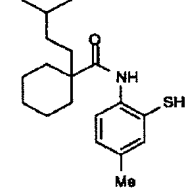
【0132】実施例 20 乃至 24

実施例 19 と同様にして表 9 の化合物を得た。

【0133】

【表 9】

表 9

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
19		油状物	8.75(1H, brs) 8.19(1H, d, J=2.7Hz) 7.42(1H, d, J=8.4Hz) 6.57(1H, dd, J=2.7, 8.4Hz) 3.82(3H, s) 2.91(1H, s) 2.05-2.15(2H, m) 1.25-1.70(8H, m) 1.30(3H, s)
20		103 - 107	8.59(1H, s) 8.34(1H, brs) 7.61(1H, s) 3.10(1H, s) 2.00-2.20(2H, m) 1.10-1.75(13H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
21		56 - 57	8.75(1H, s) 8.55(1H, brs) 7.60(1H, s) 3.09(1H, s) 1.10-2.20(13H, m) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)
22		83.5 - 85.5	8.44(1H, brs) 8.22(1H, d, J=1.5Hz) 7.33(1H, d, J=7.8Hz) 6.83(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 2.96(1H, s) 2.34(3H, s) 1.10-2.20(15H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
23		85 - 87	8.50(1H, brs) 8.17(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.21(1H, t, J=8.4Hz) 7.00(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 2.73(1H, brs) 2.47(3H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.10-1.75(13H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
24		71 - 72	8.20(1H, brs) 8.12(1H, d, J=8.4Hz) 7.31(1H, s) 7.10(1H, d, J=8.4Hz) 3.05(1H, s) 2.28(3H, s) 2.08-2.16(2H, m) 1.13-1.60(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

【0134】また、実施例19と同様にして表10の化 40
合物19-1乃至19-9を得た。

【0135】

【表10】

表 1 0

No.	化合物	No.	化合物
19-1		19-6	
19-2		19-7	
19-3		19-8	
19-4		19-9	
19-5			

【0136】実施例 25

チオ酢酸 S- [2- (1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル] エステル (式 (I) ; R=1-イソペンチルシクロヘキシル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=アセチル) の合成

工程 4) 上記実施例 9 の工程 2)、上記実施例 11 の工程 7) 又は上記実施例 19 の工程 10) と同様にして得られた N- (2-メルカプトフェニル) -1-イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド (600mg) 及びピリジン (0.48ml) のクロロホルム (10ml) 溶液を室温中攪拌下に、アセチルクロライド (0.17ml) を滴下し、1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=12:1) で精製することにより表題化合物 (666mg、収率 98%) を得

た。

【0137】実施例 26

2-メチルチオプロピオン酸 S- [2- [1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボニルアミノ] フェニル] エステル (式 (I) ; R=1- (2-エチルブチル) シクロヘキシル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=イソブチリル) の合成

工程 4) 上記実施例 10 で得られた N- (2-メルカプトフェニル) -1- (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボキサミド (43.72g) 及びピリジン (27.7ml) のクロロホルム (300ml) 溶液を室温中攪拌下に、イソブチリルクロライド (15.0ml) を滴下し、1時間攪拌した。溶媒を留去した後、ヘキサンを加えて析出した固体を濾去した。濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=15:1) で精製する

ことにより表題化合物 (50.72 g、収率 95%) を得た。

【0138】実施例 27

2-メチルチオプロピオン酸 S-[2-(1-イソブチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル]エステル (式 (I); R=1-イソブチルシクロヘキシル、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =水素原子、Y=カルボニル、Z=イソブチル) の合成

工程 4) 上記実施例 18 で得られた N-(2-メルカプトフェニル)-1-イソブチルシクロヘキサンカルボキサミド (2.50 g) 及びピリジン (1.8 ml) のクロロホルム (25 ml) 溶液を室温中攪拌下に、イソブチルクロライド (0.92 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=15:1) で精製することにより表題化合物 (2.94 g、収率 95%) を得た。

【0139】実施例 28

1-アセチルピペリジン-4-チオカルボン酸 S-[2-[1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボニルアミノ]フェニル]エステル (式 (I); R=1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =水素原子、Y=カルボニル、Z=1-アセチル-4-ピペリジンカルボニル) の合成

工程 4) 上記実施例 10 で得られた N-(2-メルカプトフェニル)-1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボキサミド (933 mg) 及びピリジン (0.5 ml) のクロロホルム (10 ml) 溶液を室温下、1-アセチルイソニペコチン酸 (500 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (616 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (435 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に滴下し、1 時間攪拌した。攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=4:1~クロロホルム: メタノール=10:1) で精製することにより表題化合物 (1.08 g、収率 79%) を得た。

【0140】実施例 28'

実施例 28 の化合物 (式 (I); R=1-(2-エチルブチル)シクロヘキシル、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 =水素原子、Y=カルボニル、Z=1-アセチル-4-ピペリジンカルボニル) を別の合成法に従って合成した。

工程 4) 1-アセチルイソニペコチン酸 (331 g) の酢酸エチル (2 l) 懸濁液にアルゴン気流下、トリエチルアミン (541 ml) を加え、氷冷中攪拌した。この反応液にクロロ炭酸エチル (185 ml) の酢酸エチル (400 ml) 溶液を滴下し、自然昇温によりさらに 100 分間攪拌した。氷冷後、この反応液に上記実施例 10 で得られた N-(2-メルカプトフェニル)-1-(2-エチルブチル)シクロヘキサンカルボキサミド (618 g) の酢酸エチル (2 l) 溶液を滴下し、氷冷中、さらに 15 分間攪拌した。攪拌後、1 N 塩酸 (1.3 l) を加え、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテル (2.5 l) に溶解した後、攪拌晶析により粗結晶を得た。得られた粗結晶をさらにジイソプロピルエーテル (5.5 l) に加熱溶解した後、攪拌晶析により表題化合物 (505 g、収率 55%) を得た。

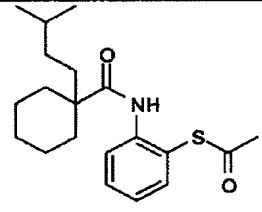
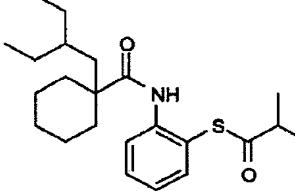
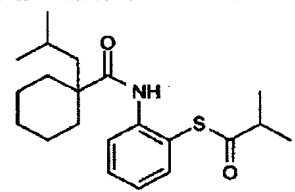
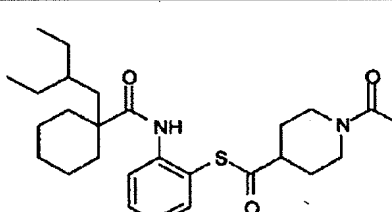
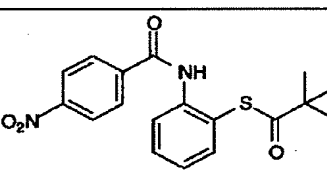
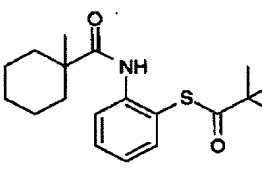
【0141】実施例 29 乃至 65

実施例 25、実施例 26、実施例 27、実施例 28 又は実施例 28' と同様にして表 11 乃至表 17 の化合物を得た。

【0142】

【表 11】

表 1 1

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
2 5		54 - 55	8.34(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.05(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.45(3H, s) 2.03(2H, m) 1.10-1.61(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
2 6		63.0 - 63.5	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.12(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.94(2H, sept, J=6.9Hz) 1.95-2.20(2H, m) 1.15-1.75(15H, m) 1.30(6H, d, J=6.9Hz) 0.78(6H, t, J=6.9Hz)
2 7		63.5 - 65.5	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.10(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.94(2H, sept, J=6.9Hz) 1.95-2.10(2H, m) 1.10-1.85(11H, m) 1.29(6H, d, J=6.9Hz) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)
2 8		89.0 - 91.5	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.03(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.58(1H, m) 3.88(1H, m) 3.18(1H, m) 2.91(1H, m) 2.82(1H, m) 1.95-2.20(4H, m) 2.11(3H, s) 1.15-1.85(17H, m) 0.78(6H, t, J=6.9Hz)
2 9		144 - 145	8.52(1H, brs) 8.42(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz) 8.34(2H, dd, J=1.8, 6.9Hz) 8.00(2H, dd, J=1.8, 6.9Hz) 7.54(1H, ddd, J=1.5, 7.5, 8.1Hz) 7.45(1H, dd, J=1.5, 7.5Hz) 7.23(1H, dt, J=1.5, 7.5Hz) 1.34(9H, s)
3 0		41 - 42	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.07(1H, brs) 7.44(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.96-2.05(2H, m) 1.15-1.65(8H, m) 1.35(9H, s) 1.22(3H, s)

【0 1 4 3】

【表 1 2】

表 1 2

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
3 1		61 - 62	8.32(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.85(1H, brs) 7.20-7.50(7H, m) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.94(2H, s) 1.17(9H, s)
3 2		78.5 - 79.0	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.17(1H, brs) 8.05(2H, m) 7.66(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.43-7.60(4H, m) 7.17(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.85-2.00(2H, m) 1.10-1.70(8H, m) 1.18(3H, s)
3 3		55 - 56	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.04(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.00-2.03(2H, m) 1.10-1.60(13H, m) 1.35(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
3 4		155 - 156	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.98(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.09-7.38(7H, m) 5.85(1H, d, J=7.8Hz) 5.04(1H, dt, J=5.7, 7.8Hz) 3.20(1H, dd, J=6.0, 14.1Hz) 3.11(1H, dd, J=7.5, 14.1Hz) 1.97-2.10(5H, m) 1.00-1.80(13H, m) 0.81(6H, d, J=6.6Hz)
3 5		106 - 110	9.42(1H, s) 9.14(1H, d, J=5.1Hz) 8.90(1H, d, J=8.1Hz) 8.32(1H, d, J=7.8Hz) 8.12(1H, m) 7.89(1H, s) 7.58(1H, t, J=7.8Hz) 7.49(1H, d, J=7.8Hz) 7.24(1H, t, J=7.8Hz) 5.94(1H, brs) 1.89-2.03(2H, m) 1.07-1.60(13H, m) 0.80(6H, d, J=6.6Hz)
3 6		68 - 69	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.93(1H, brs) 7.50(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.40(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.15(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.28(2H, s) 1.96-2.09(2H, m) 1.09-1.65(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

【0 1 4 4】

【表 1 3】

表 1 3

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
3 7		53 - 54	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.98(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.19(2H, s) 3.58(3H, s) 1.95-2.10(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
3 8		40 - 41	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.06(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.17(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.72(2H, q, J=7.5Hz) 1.95-2.10(2H, m) 1.10-1.60(13H, m) 1.24(3H, t, J=7.2Hz) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
3 9		60.5 - 62.0	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.90(1H, brs) 6.90-7.50(8H, m) 4.79(2H, s) 1.00-2.00(15, m) 0.83(6H, d, J=6.6Hz)
4 0		51 - 52	8.30(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.00(1H, brs) 7.40(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.33(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.06(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.88(1H, m) 1.94-1.98(2H, m) 1.07-1.51(13H, m) 1.24(6H, d, J=7.0Hz) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
4 1		95 - 96	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.87(1H, brs) 7.48(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.31(2H, m) 7.14(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 6.93(2H, m) 4.78(2H, s) 1.90-1.94(2H, m) 1.07-1.58(13H, m) 0.83(6H, d, J=6.6Hz)
4 2		52 - 53	8.31(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.09(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.41(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.92-2.25(3H, m) 1.00-1.75(17H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)

【0 1 4 5】

【表 1 4】

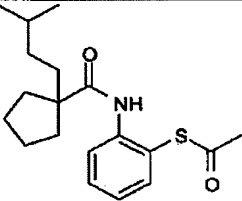
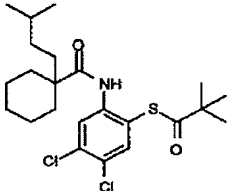
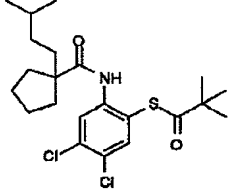
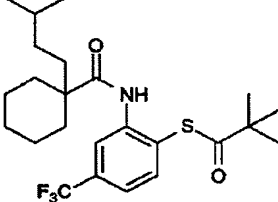
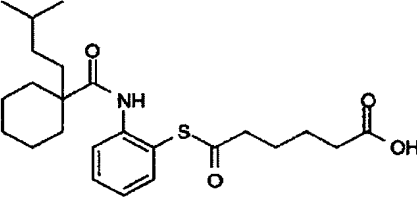
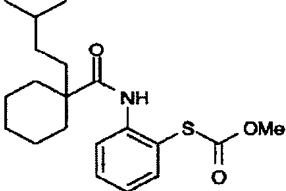
表 1 4

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
4 3		油状物	8.36(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.05(1H, brs) 7.44(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.55-2.75(1H, m) 1.95-2.10(4H, m) 1.10-1.85(21H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
4 4		アモルファス	8.38(1H, d, J=8.7Hz) 8.15(1H, brs) 8.04-8.08(2H, m) 7.66(1H, m) 7.48-7.55(4H, m) 7.16(1H, dt, J=1.2, 7.8Hz) 1.93-2.14(2H, m) 1.07-1.51(13H, m) 0.78(6H, d, J=6.6Hz)
4 5		136 - 138	8.41(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.01(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.34(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.23(1H, d, J=7.1Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 5.72(1H, brs) 5.41(1H, brs) 4.69(1H, m) 1.95-2.58(6H, m) 1.05-1.70(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
4 6		91 - 92	8.42(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.99(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.64(1H, brs) 1.90-2.10(2H, m) 1.05-1.70(13H, m) 1.54(6H, s) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
4 7		144 - 146	9.90(3H, brs) 8.07(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.98(1H, s) 7.42(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.41(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.20(2H, m) 1.10-1.85(21H, m) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
4 8		45 - 46	8.37(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.93(1H, brs) 7.43(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.35(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.09(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.05-2.20(2H, m) 1.45-1.75(9H, m) 1.36(9H, s) 1.10-1.25(2H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)

【0 1 4 6】

【表 15】

表 1 5

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
4 9		50 - 51	8.33(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.95(1H, brs) 7.46(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.40(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.46(3H, s) 2.05-2.25(2H, m) 1.40-1.80(9H, m) 1.10-1.25(2H, m) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)
5 0		129 - 130	8.72(1H, s) 8.01(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.90-2.10(2H, m) 1.10-1.75(13H, m) 1.35(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
5 1		66 - 67	8.68(1H, s) 7.88(1H, brs) 7.43(1H, s) 2.05-2.20(2H, m) 1.30-1.75(9H, m) 1.35(9H, s) 1.05-1.20(2H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
5 2		69 - 71	8.82(1H, d, J=1.5Hz) 8.16(1H, brs) 7.48(1H, d, J=8.1Hz) 7.34(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz) 1.90-2.15(2H, m) 1.05-1.75(13H, m) 1.37(9H, s) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
5 3		油状物	8.35(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.05(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.74(2H, t, J=6.9Hz) 2.40(2H, t, J=6.9Hz) 1.90-2.10(2H, m) 1.05-1.90(17H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
5 4		油状物	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.27(1H, brs) 7.52(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.11(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 3.84(3H, s) 2.00-2.10(2H, m) 1.10-1.65(13H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

【0 1 4 7】

【表 1 6】

表 1 6

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
5 5		油状物	8.44(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.29(1H, brs) 7.35-7.55(7H, m) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.25-1.70(8H, m) 1.27(3H, s)
5 6		40 - 41	8.58(1H, brs) 8.42(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz) 7.61(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz) 7.53(1H, dt, J=1.5, 7.7Hz) 7.10-7.35(7H, m) 2.03-2.09(2H, m) 1.09-1.59(13H, m) 0.78(6H, d, J=6.6Hz)
5 7		103	8.80(1H, d, J=1.5Hz) 8.16(1H, brs) 7.48(1H, d, J=8.1Hz) 7.35(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 1.37(9H, s) 1.30(9H, s)
5 8		油状物	8.22(1H, d, J=1.5Hz) 8.03(1H, brs) 7.26(1H, d, J=7.8Hz) 6.93(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 2.43(3H, s) 2.38(3H, s) 1.10-2.10(15H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
5 9		76.5 - 79.0	8.38(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.13(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.40(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.46(3H, s) 2.00-2.15(2H, m) 1.15-1.70(15H, m) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)
6 0		64.5 - 66.5	8.42(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.11(1H, brs) 7.45(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.36(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.10(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.10-1.75(15H, m) 1.36(9H, s) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)

【0 1 4 8】

【表 1 7】

表 1 7

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
6 1		67.5 - 69.5	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.06(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.13(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.20(2H, s) 3.59(3H, s) 1.95-2.15(2H, m) 1.10-1.75(15H, m) 0.79(6H, t, J=6.9Hz)
6 2		68.0 - 70.0	8.44(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.06(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 2.61(1H, s) 2.00-2.15(2H, m) 1.15-1.75(15H, m) 1.54(6H, s) 0.78(6H, t, J=6.9Hz)
6 3		62.0 - 63.0	8.39(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.95(1H, brs) 7.48(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.38(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.32(2H, m) 7.14(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 6.94(2H, m) 4.78(2H, s) 1.85-2.05(2H, m) 1.15-1.70(15H, m) 0.77(6H, t, J=6.9Hz)
6 4		61.0 - 65.0	8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.92(1H, brs) 7.49(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.39(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.33(2H, m) 7.15(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 6.96(2H, m) 4.80(2H, s) 1.85-2.00(2H, m) 1.20-1.80(11H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
6 5		61.0 - 64.0	8.38(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 8.02(1H, brs) 7.47(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.37(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.12(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.59(1H, m) 3.88(1H, m) 3.17(1H, m) 2.92(1H, m) 2.78(1H, m) 1.90-2.20(4H, m) 2.11(3H, s) 1.20-1.85(13H, m) 0.87(6H, d, J=6.6Hz)

【0149】また、実施例 2 5 乃至実施例 2 8 と同様に 40 【0150】
 して表 1 8 乃至表 2 7 の化合物 2 5 - 1 乃至 2 5 - 1 0 【表 1 8】
 9 を得た。

表 1 8

No.	化合物	No.	化合物
25-1		25-7	
25-2		25-8	
25-3		25-9	
25-4		25-10	
25-5		25-11	
25-6		25-12	

【0151】

【表19】

表 1 9

No.	化合物	No.	化合物
25-13		25-19	
25-14		25-20	
25-15		25-21	
25-16		25-22	
25-17		25-23	
25-18		25-24	

【0152】

【表20】

表 2 0

No.	化合物	No.	化合物
25-25		25-31	
25-26		25-32	
25-27		25-33	
25-28		25-34	
25-29		25-35	
25-30		25-36	

【0153】

【表21】

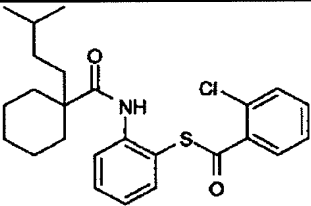
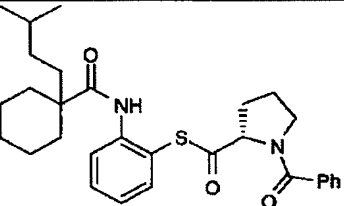
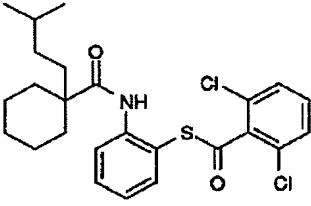
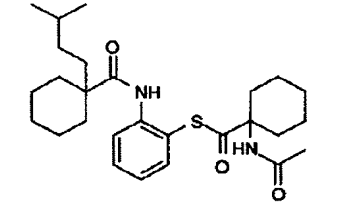
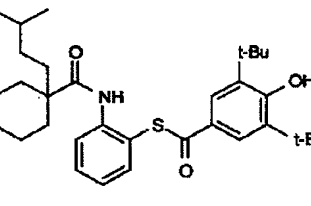
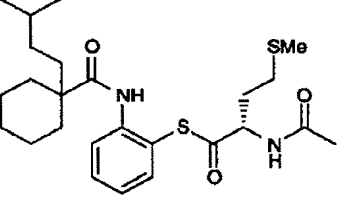
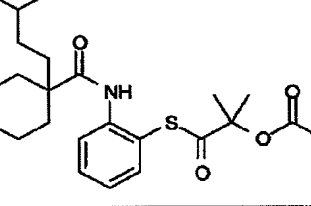
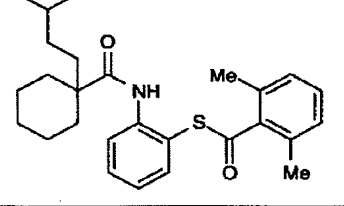
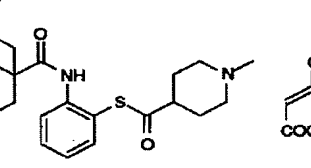
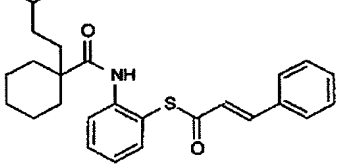
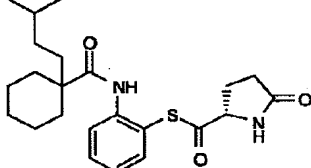
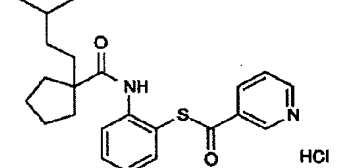
表 2 1

No.	化合物	No.	化合物
25-37		25-43	
25-38		25-44	
25-39		25-45	
25-40		25-46	
25-41		25-47	
25-42		25-48	

【0 1 5 4】

【表 2 2】

表 2 2

No.	化合物	No.	化合物
25-49		25-55	
25-50		25-56	
25-51		25-57	
25-52		25-58	
25-53		25-59	
25-54		25-60	

【0155】

【表23】

表 2 3

No.	化合物	No.	化合物
25-61		25-67	
25-62		25-68	
25-63		25-69	
25-64		25-70	
25-65		25-71	
25-66		25-72	

【0 1 5 6】

【表 2 4】

表 2 4

No.	化合物	No.	化合物
25-73		25-79	
25-74		25-80	
25-75		25-81	
25-76		25-82	
25-77		25-83	
25-78		25-84	

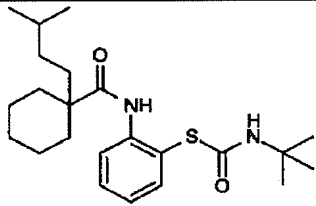
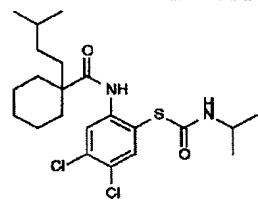
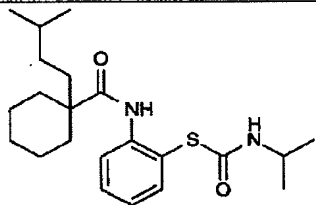
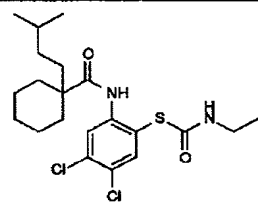
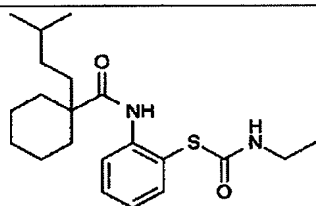
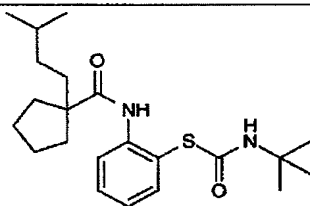
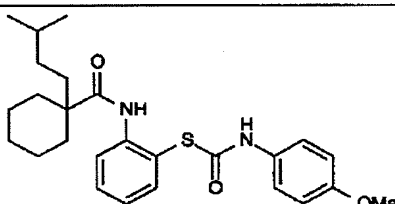
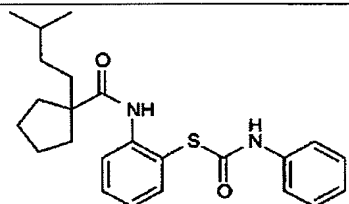
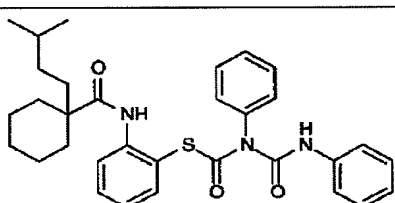
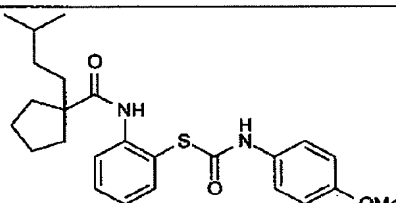
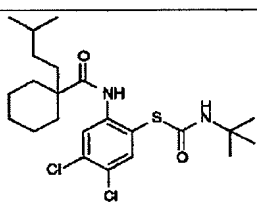
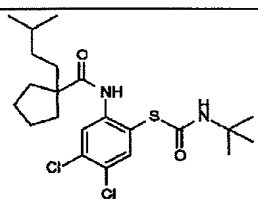
【0157】

【表25】

表 2 5

No.	化合物	No.	化合物
25-85		25-91	
25-86		25-92	
25-87		25-93	
25-88		25-94	
25-89		25-95	
25-90		25-96	

表 2 6

No.	化合物	No.	化合物
25-97		25-103	
25-98		25-104	
25-99		25-105	
25-100		25-106	
25-101		25-107	
25-102		25-108	

【0 1 5 9】

【表 2 7】

表 2 7

No.	化合物
25-109	

【0160】実施例66

2, 2-ジメチルチオプロピオン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-(1-イソプロピルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] エステル (式 (I) ; R=1-イソプロピルシクロヘキシル、X₁、X₂=水素原子、X₃=塩素原子、Y=カルボニル、Z=ピバロイル) の合成

工程4) 上記実施例19の工程9)と同様にして得られたN, N-ジメチルチオカルバミン酸 S-[4, 5-

ジクロロ-2-(1-イソプロピルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル] エステル (86mg) 及び水酸化カリウム (50mg) のテトラヒドロフラン (0.5ml) -メタノール (1ml) 混合溶液を30分間加熱還流した。放冷後、この溶液に水を加え、水層をヘキサンで洗浄した。更に、この水層を硫酸水素カリウム水溶液で酸性にした後、クロロホルム (10ml) で抽出した。この抽出液にピリジン (90μl) を加えて室温中攪拌下、ピバロイルクロライド (41μl) を加えて、1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) で精製することにより表題化合物 (24mg、収率27%) を得た。

【0161】実施例67乃至81

実施例66と同様にして表28乃至表30の化合物を得た。

【0162】

【表28】

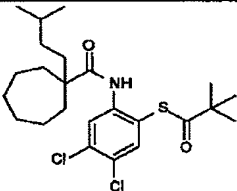
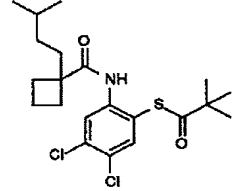
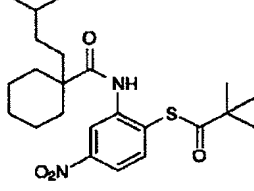
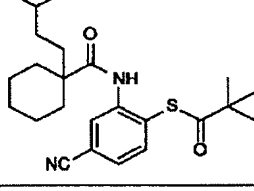
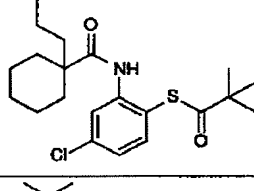
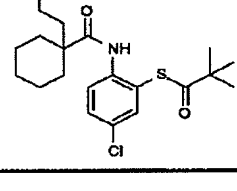
表 2 8

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
6 6		92 - 92	8.75(1H, s) 8.01(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.95-2.10(2H, m) 1.10-1.75(9H, m) 1.34(9H, s) 0.91(6H, d, J=6.6Hz)
6 7		95 - 96	8.73(1H, s) 8.10(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.85-2.00(2H, m) 1.10-1.70(8H, m) 1.34(9H, s) 0.89(6H, m) 0.35-0.47(4H, m)
6 8		109 - 110	8.67(1H, s) 7.61(1H, brs) 7.44(1H, s) 2.06(1H, quint, J=7.2Hz) 0.85-1.85(11H, m) 1.36(9H, s) 1.18(3H, d, J=6.6Hz)
6 9		109 - 110	8.71(1H, s) 8.01(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.95-2.05(2H, m) 1.05-1.70(18H, m) 1.35(9H, s) 0.84(3H, t, J=6.7Hz) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
7 0		116 - 117	8.76(1H, s) 8.11(1H, brs) 7.44(1H, s) 2.02-2.15(2H, m) 1.20-1.65(8H, m) 1.34(9H, s) 0.55-0.65(1H, m) 0.35-0.45(2H, m) 0.01-0.02(4H, m)
7 1		111 - 112	8.70(1H, s) 8.03(1H, brs) 7.44(1H, s) 1.90-2.10(2H, m) 0.75-1.75(21H, m) 1.36(9H, s)

【0 1 6 3】

【表 2 9】

表 2 9

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
7 2		101 - 102	8.70(1H, s) 7.92(1H, brs) 7.43(1H, s) 2.00-2.15(2H, m) 1.30-1.65(13H, m) 1.35(9H, s) 1.05-1.15(2H, m) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
7 3		53 - 54	8.70(1H, s) 7.68(1H, brs) 7.44(1H, s) 2.35-2.50(2H, m) 1.25-2.05(7H, m) 1.34(9H, s) 1.05-1.15(2H, m) 0.88(6H, d, J=6.6Hz)
7 4		93.0 - 93.5	9.39(1H, d, J=2.4Hz) 8.20(1H, brs) 7.93(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz) 7.53(1H, d, J=8.4Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.00-1.75(13H, m) 1.37(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
7 5		103 - 104	8.85(1H, d, J=1.5Hz) 8.14(1H, brs) 7.46(1H, d, J=7.8Hz) 7.35(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.00-1.75(13H, m) 1.36(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)
7 6		77 - 78	8.57(1H, d, J=2.7Hz) 8.06(1H, brs) 7.27(1H, d, J=7.8Hz) 7.08(1H, dd, J=2.7, 7.8Hz) 1.95-2.10(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
7 7		80 - 82	8.38(1H, d, J=8.7Hz) 7.99(1H, brs) 7.40(1H, dd, J=2.7, 8.7Hz) 7.35(1H, d, J=2.7Hz) 1.90-2.05(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.35(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)

【0164】

【表30】

表 3 0

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
7 8		76 - 77	8.20(1H, d, J=2.7Hz) 8.09(1H, brs) 7.22(1H, d, J=8.4Hz) 6.66(1H, dd, J=2.7, 8.4Hz) 3.85(3H, s) 1.95-2.05(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
7 9		55 - 56	8.34(1H, dd, J=3.0, 11.4Hz) 8.11(1H, brs) 7.31(1H, dd, J=6.3, 8.4Hz) 6.81(1H, ddd, J=3.0, 8.4, 11.4Hz) 1.95-2.15(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 1.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
8 0		97 - 98	8.44(1H, dd, J=8.1, 12.9Hz) 7.98(1H, brs) 7.19(1H, dd, J=8.4, 9.6Hz) 1.95-2.05(2H, m) 1.05-1.65(13H, m) 11.34(9H, s) 0.84(6H, d, J=6.6Hz)
8 1		94 - 95	8.29-8.35(1H, m) 7.90(1H, brs) 7.09-7.19(2H, m) 1.92-2.06(2H, m) 1.09-1.55(13H, m) 1.35(9H, s) 0.85(6H, d, J=6.6Hz)

【0165】また、実施例66と同様にして表31乃至
表35の化合物66-1乃至66-53を得た。

30

【0166】

【表31】

表 3 1

No.	化合物	No.	化合物
66-1		66-7	
66-2		66-8	
66-3		66-9	
66-4		66-10	
66-5		66-11	
66-6		66-12	

【0167】

【表 3 2】

表 3 2

No.	化合物	No.	化合物
66-13		66-19	
66-14		66-20	
66-15		66-21	
66-16		66-22	
66-17		66-23	
66-18		66-24	

【0168】

【表33】

表 3 3

No.	化合物	No.	化合物
66-25		66-31	
66-26		66-32	
66-27		66-33	
66-28		66-34	
66-29		66-35	
66-30		66-36	

【0 1 6 9】

【表 3 4】

表 3 4

No.	化合物	No.	化合物
66-37		66-43	
66-38		66-44	
66-39		66-45	
66-40		66-46	
66-41		66-47	
66-42		66-48	

【0170】

【表35】

表 3 5

No.	化合物	No.	化合物
66-49		66-52	
66-50		66-53	
66-51		82-1	

【0171】実施例 8 2

ビスー [4, 5-ジクロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル]ジスルフィド (式 (I); R=1-イソペンチルシクロヘキシル、X₁、X₄=水素原子、X₂、X₃=塩素原子、Y=カルボニル、Z=4, 5-ジクロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニルチオ)の合成

工程 10) N-(4, 5-ジクロロ-2-メルカプトフェニル)-1-イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド (式 (III-2); R=1-イソペンチルシクロヘキシル、X₁、X₄=水素原子、X₂、X₃=塩素原子、Y=カルボニル)

上記実施例 19 の工程 9 と同様にして得られた N, N-ジメチルチオカルバミン酸 S-[4, 5-ジクロロ-2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル]エステル (400mg) 及び水酸化カリウム (180mg) のテトラヒドロフラン (2ml) -

メタノール (1ml) 混合溶液を 2 時間加熱還流した後、放冷した。この溶液に水を加え、水層をヘキサンで洗浄した。水層を飽和硫酸水素カリウム水溶液で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾去した後、有機溶媒を減圧留去することにより表題化合物の粗生成物を得た。

【0172】工程 3) 上記工程 10) で得られた粗生成物のジメチルスルホキシド (5ml) 溶液を 130℃で 2 時間攪拌した後、放冷した。この溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=30:1) で精製することにより表題化合物 (200mg、収率 60%) を得た。

【0173】

【表 3 6】

表 3 6

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
8 2		アモルファス	8.78(2H, s) 8.38(2H, brs) 7.24(2H, s) 1.80-2.00(4H, m) 1.00-1.75(26, m) 0.86(12H, d, J=6.6Hz)

【0174】また、実施例82と同様にして表35の化合物82-1を得た。

【0175】実施例83

2-テトラヒドロフリルメチル 2-(1-イソペンチルシクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル ジスルフィド(式(I); R=1-イソペンチルシクロヘキシル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=2-テトラヒドロフリルメチルチオ)の合成工程5) テトラヒドロフリルクロライド(3.0g)及びチオ硫酸ナトリウム(4.13g)のエタノール(6ml)-水(6ml)混合溶液を17時間加熱還流した後、放冷し、エタノールを減圧留去することによりブント塩水溶液を得た。この溶液に0℃下で、上記実施例11と同様にして得られたN-(2-メルカプトフェニル)-1-イソペンチルシクロヘキサンカルボキサミド(380mg)及び水酸化ナトリウム(50mg)の水溶液(1ml)を滴下し、1.5時間攪拌した。エーテルを加え、有機層を水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製することにより表題化合物(128mg、収率24%)を得た。

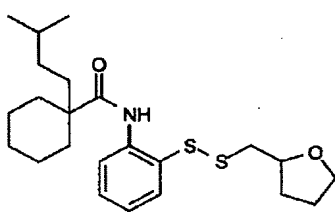
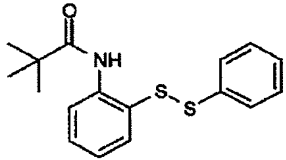
【0176】実施例84

フェニル 2-ピバロイルアミノフェニル ジスルフィド(式(I); R=t-ブチル、X₁、X₂、X₃、X₄=水素原子、Y=カルボニル、Z=フェニルチオ)の合成工程5')チオフェノール(159mg)の四塩化炭素(5ml)溶液にトリメチルシラン-イミダゾール(202mg)を室温下2時間攪拌後、析出したイミダゾールを濾去することにより溶液を得た。次いで、上記実施例1の工程1と同様にして得られたビス-〔2-(ピバロイルアミノ)フェニル〕ジスルフィド(300mg)の四塩化炭素(5ml)溶液に0℃下で塩化スルフリル(97mg)、トリエチルアミン(1滴)を順次加え、1.5時間同じ温度で攪拌した。これを氷塩浴で冷却した先の溶液に滴下し、そのまま2.5時間攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=12:1)で精製することにより表題化合物(337mg、収率74%)を得た。

【0177】

【表37】

表 3 7

実施例	化合物	m.p. (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ 300MHz)
8 3		油状物	8.53(1H, brs) 8.44(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.58(1H, dd, J=1.5, 7.8Hz) 7.40(1H, ddd, J=1.5, 7.8, 8.4Hz) 7.04(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 4.14(2H, quint, J=6.6Hz) 3.86(1H, dt, J=8.4, 6.6Hz) 3.77(1H, dt, J=8.4, 6.6Hz) 2.96(1H, dd, J=6.6, 13.2Hz) 2.84(1H, dd, J=6.6, 13.2Hz) 1.80-2.20(5H, m) 1.10-1.75(14H, m) 0.86(6H, d, J=6.6Hz)
8 4		油状物	8.51(1H, brs) 8.40(1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.20-7.50(7H, m) 6.97(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz) 1.30(9H, s)

【0178】次に、本発明化合物のCETP活性阻害作用について行った試験結果を示す。

(試験例)

(1) ドナーリポ蛋白の調製

健常人血漿(40ml)に臭化カリウム(KBr)を加え、比重 $d=1.125\text{ g/ml}$ に調節し、密度勾配遠心分離(227,000×g、4℃、17時間)を行い、比重 $d>1.125\text{ g/ml}$ の分画(HDL₃分画)を採取した。得られた分画はPBS溶液[10mMのNa₂HPO₄/10mMのNaH₂PO₄/0.15MのNaCl/1mMのEDTA(pH7.4)]で透析した。次いで、10nMのトリチウム標識コレステロール(50.3Ci/mM)を95%エタノールで溶解し、上記HDL₃分画に攪拌しながら徐々に添加し、37℃で18時間インキュベートした[この操作により、トリチウム標識コレステロールはHDL₃表面に存在するレシチンアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の作用によりエステル化され、トリチウム標識コレステリルエステル(³H)CEとしてHDL₃内部に取り込まれる]。インキュベート後、KBrを加え、比重 $d=1.21\text{ g/ml}$ に調節し、密度勾配遠心分離(227,000×g、4℃、17時間)を行い、比重 $d<1.21\text{ g/ml}$ の分画を採取した。得られた分画を前記PBS溶液で透析し、³H)CEを取り込んだHDL₃(³H)CE-HDL₃、比重:1.125< d <1.21、比活性:101,000dpm/nM)を得、ドナーリポ蛋白とした。

【0179】(2) アクセプターリポ蛋白の調製

健常人血漿(100ml)に生理食塩水(比重 $d=1.006\text{ g/ml}$)を重層し、密度勾配遠心分離(227,000×g、4℃、4時間)を行い、比重 $d>1.006\text{ g/ml}$ の分画を採取した。得られた分画にKBr

20 rを加え、比重 $d=1.063\text{ g/ml}$ に調節し、密度勾配遠心分離(227,000×g、4℃、20時間)を行い、比重 $d<1.063\text{ g/ml}$ の分画を採取した。得られた分画を前記のPBS溶液で透析し、IDL及びLDLからなる分画(比重:1.006< d <1.063)を得、アクセプターリポ蛋白とした。

【0180】試験例1:インビトロにおける全血漿中のCETP活性阻害作用

健常人血漿に上記(1)で得たドナーリポ蛋白を添加し、³H)CE-HDL₃含有血漿(600,000dpm/ml)を調製した。試料はN-メチルピロリドンとポリエチレングリコール400の1:1溶液を溶媒とし、試料溶液を調製した。マイクロチューブに試料溶液又は溶媒のみ2μlと³H)CE-HDL₃含有血漿100μlを添加し、37℃又は4℃で4時間インキュベートした。氷冷後、0.15M塩化マグネシウムと0.3%デキストラン硫酸を含むTBS溶液[20mMのTris/0.15MのNaCl(pH7.4)]100μlを各マイクロチューブに添加して、よく攪拌した。4℃で30分間放置した後、遠心分離(8,000rpm、4℃、10分間)を行い、得られた遠心上清(HDL分画)の放射活性をシンチレーションカウンターを用いて測定した。溶媒のみで4℃と37℃でインキュベートした測定値の差をCETP活性とし、試料による測定値の差の低下率をCETP活性の阻害率とした。CETP活性の阻害率より各試料のIC₅₀値を算出した。結果を表38乃至表48に示した。

【0181】試験例2:エキソビボにおけるトランスジェニックマウス血漿中のCETP活性阻害作用

試料を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた後、1晩絶食させたヒトCETP遺伝子導入トランスジェニックマウス(以下、マウスという;特願平8-1306

60号公報に記載された方法に従い作製した) にプラスチックゾンデを用いて経口投与した。投与前及び投与後6時間の血液を採取し、血漿中のCETP活性を下記の方法に従ってCETP活性を測定した。

【0182】上記(1)で得たドナーリポ蛋白

($[^3\text{H}]$ CE-HDL₃、0.21 μg のコレステロール含有) と上記(2)で得たアクセプターリポ蛋白(21 μg のコレステロール含有)、及びマウス血漿0.9 μl をマイクロチューブに添加し、TBS溶液[10mMのTris/0.15MのNaCl (pH7.4)] で総量を600 μl /チューブとした。該マイクロチューブを37℃又は4℃で15時間インキュベートした

後、氷冷TBS溶液(400 μl /チューブ) 及び0. *

* 15Mの塩化マグネシウムを含有する0.3%のデキストラン硫酸溶液(100 μl /チューブ) を加え、よく攪拌した。4℃で30分間放置した後、遠心分離(8,000rpm、4℃、10分間)を行い、得られた遠心上清(HDL分画)の放射活性をシンチレーションカウンターを用いて測定した。試料投与前の各個体の血漿を4℃と37℃でインキュベートした測定値の差をCETP活性とし、試料投与による測定値の差の低下率をCETP活性の阻害率とした。結果を表38乃至表48に示した。

【0183】

【表38】

表 3 8 試験例 (CETP 活性阻害作用)

実施例	全血漿中の CETP活性阻害 IC ₅₀ (μM)	トランスジェニックマウス血漿中のCETP活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
1	20				
3	101				
4	175				
5	3				
6	5				
7	2				
8	3			25	
9	99				
11	5	27	45	57	
12	17				
13	5				
14	8		9		
15	12				
16	8				
17	8				
18	6				
19	179				
20	16				
21	9				
22	56	22	44		

【0184】

* * 【表39】

表39 試験例 (CETP活性阻害作用)

実施例	全血漿中の CETP活性阻害 IC ₅₀ (μM)	トランスジェニックマウス血漿中のCETP活性阻害率 (%)			
		10mg/kg.p.o.	30mg/kg.p.o.	100mg/kg.p.o.	300mg/kg.p.o.
23			18		
24	29		29		
25	11	19	45	52	
26	7		44		
27	7		31		
28	6		36		
30	72				
31	32				
32	32				
33	61	23	39	52	55
34	9		4		
35	4				
36	16		19		
37	7	18	42	47	
38	6	15	40		
39	11	17	41		
40	23	20	48	64	
41	7	27	42		
42	9	31	38		
43	49				

【0185】

【表40】

表 4 0 試験例 (CETP 活性阻害作用)

実施例	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μM)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
4 4	23				
4 5	7	18	36		
4 6	5	22	48		
4 7	6		31		
4 8	49		31	50	
4 9	6		29		
5 0	2				
5 1	16				
5 2	8		8		
5 3	8				
5 4	12				
5 5	65				
5 6	13		34		
5 7	41				
5 9	4		44		
6 0	41		44		
6 1	4		38		
6 2	4		38		
6 3	4		43		
6 4	4		34		

表 4 1 試験例 (CETP 活性阻害作用)

実施例	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μ M)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
6 6	7				
6 7	9				
6 8	10				
6 9	6				
7 0	4				
7 1	4				
7 2	74				
7 3	37				
7 4	14		5		
7 5	25		1		
7 6	18		4		
7 7	17		1		
7 8			11		
7 9	60	14	26		
8 0	6		12		
8 1	21		10		
8 2	7				
8 3	5				
8 4	158				

【0 1 8 7】

【表 4 2】

表 4 2 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μ M)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
1-1	41				
1-2	25				
1-6	22				
1-7	24				
1-8	21				
1-12	12				
1-13	18				
19-1	19				
19-2	33				
19-5	17				
19-6	18				
25-4	32				
25-7	46				
25-8	25				
25-12	33				
25-13	28				
25-14	30				
25-16	41				
25-17	23				
25-18	19				

表 4 3 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μM)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
25-19	22				
25-20	48				
25-21	28				
25-22	27				
25-23	25				
25-25	24				
25-26	22				
25-27	21				
25-28	21				
25-30	21				
25-31	21				
25-32	20				
25-33	18				
25-34	21				
25-35	27				
25-36	30				
25-37	24				
25-38	20				
25-39	22				
25-40	23				

表 4 4 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μ M)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
25-41	26				
25-42	22				
25-44	9				
25-45	13		21		
25-46	9			35	
25-47	29				
25-48	23				
25-49	21		16		
25-52	68	19	40		
25-53	7		26		
25-54	6				
25-55	10				
25-56	7		24		
25-57	7	18	46		
25-59	8	20	37		
25-60	5				
25-61	5		28		
25-63	21			25	
25-64	20				
25-65	9				

表 4 5 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP活性阻害 IC ₅₀ (μM)	トランスジェニックマウス血漿中のCETP活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
25-66	35				
25-67	40				
25-72	27				
25-76	36				
25-77	7				
25-78	11				
25-79	6				
25-80	5				
25-81	14				
25-82	17				
25-83	18				
25-84	10			17	
25-85	7				
25-86	10				
25-87	6				
25-91	22				
25-92	19				
25-93	22				
25-94	18				
25-95	18				

表 4 6 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μ M)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
25-96	8				
25-97	9			19	
25-98	8				
25-99	6				
25-100	16		25		
25-101	7		8		
25-102	8			9	
25-103	12				
25-104	9				
25-105	6			14	
25-106	10		29		
25-107	11		22		
25-108	7			8	
66-3	24				
66-4	28				
66-9	9				
66-10	23				
66-11	22				
66-12	17				
66-14	11				

表 4 7 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μ M)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
66-16	8				
66-17	18				
66-18	11				
66-21	41				
66-22	19				
66-23	13				
66-24	12				
66-25	19				
66-26	8				
66-27	9				
66-28	18				
66-29	7				
66-30	19				
66-31	27				
66-32	22				
66-33	19				
66-34	22				
66-38	26				
66-40	42				
66-41	25				

表 4 8 試験例 (CETP 活性阻害作用)

No.	全血漿中の CETP 活性阻害 IC ₅₀ (μ M)	トランスジェニックマウス血漿中の CETP 活性阻害率 (%)			
		10mg/kg,p.o.	30mg/kg,p.o.	100mg/kg,p.o.	300mg/kg,p.o.
66-42	10				
66-43	23				
66-46	35				
66-48	11				
66-49	40				
66-51	45				
66-52	46				
66-53	15				
82-1	5				

【0194】

【発明の効果】以上の試験結果等により、本発明に係る化合物 (I) は優れた CETP 活性阻害作用を有している。従って、動脈硬化を促進させる IDL、VLDL 及 *

* び LDL を低下させ、抑制的に作用する HDL を増加させることのできる今までにない新しいタイプの高脂血症の予防又は治療薬として有用である。また、動脈硬化性疾患等の予防又は治療薬としても有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 6 1 K 31/34

31/38

31/40

31/44

31/445

// C 0 7 C 323/40

327/30

識別記号

6 0 1

6 0 1

6 0 2

6 0 2

F I

A 6 1 K 31/34

31/38

31/40

31/44

31/445

C 0 7 C 323/40

327/30

6 0 1

6 0 1

6 0 2

6 0 2